

ZUR HYDROXYPROLINAUSSCHIEDUNG IM URIN
BEI MENSCH UND RATTE NACH EINWIRKUNG
IONISIERENDER STRAHLUNG UNTERSCHIEDLICHER
BEDINGUNGEN UND NACH VERABREICHUNG
EINZELNER CHEMISCHER SUBSTANZEN

vorgelegt von

Rita Kullick

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Klinische Strahlenkunde der Universitätskliniken
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

ZUR HYDROXYPROLINAUSSCHIEDUNG IM URIN
BEI MENSCH UND RATTE NACH EINWIRKUNG
IONISIERENDER STRAHLUNG UNTERSCHIEDLICHER
BEDINGUNGEN UND NACH VERABREICHUNG
EINZELNER CHEMISCHER SUBSTANZEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Rita Kullick
aus Neustrelitz

Mainz 1971

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Werner Ketterl

Referent: Prof. Dr. med. Hans-Adolf Ladner

Korreferent: Prof. Dr. med. Lothar Diethelm

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 4. 1972



gesamtherstellung

ditters burodienst

mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
A Das Bindegewebe und seine Struktur	1
1. Die zellulären Elemente als Bestandteil des Bindegewebes	2
2. Die strukturlose Grundsubstanz	2
3. Die Faserelemente	5
B Der Hydroxyprolinstoffwechsel	6
C Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen	9
D Bisherige Ergebnisse über die Hydroxyprolinausscheidung im Urin von Mensch und Ratte nach Einwirkung ionisierender Strahlen	11
II. Eigene Fragestellungen zur Hydroxyprolinausscheidung bei unterschiedlichen Bestrahlungsbedingungen und verschiedenen Substanzgaben	12
A Eigene Fragestellungen zur Hydroxyprolinausscheidung im Rattenurin	12
B Eigene Fragestellungen zur Hydroxyprolinausscheidung im Urin des Menschen	14
III. Untersuchungsgut und Methodik	15
A Tierversuche	15
1. Einmalige und fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit einer Gesamtdosis von jeweils ~300 R	17
a) Einmalige Ganzkörperbestrahlung mit 280 R	17
b) Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 20 x 15 R	17
c) Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 x 25 R	17
2. Wachstum eines Transplantationstumors	18
3. Einmalige und fraktionierte Teilkörperbestrahlung eines Transplantationstumors	18
a) Einmalige Teilkörperbestrahlung mit 1 000 R	18
b) Fraktionierte Teilkörperbestrahlung mit 4 x 250 R	18
c) Fraktionierte Teilkörperbestrahlung mit 4 x 250 R in viertägigem Abstand	18

4.	Einmalige und mehrfache Applikation eines Zytostatikums (Cyclophosphamid)	19
a)	Einmalige Gabe von Cyclophosphamid	19
b)	Fünfmalige Gabe von Cyclophosphamid an fünf aufeinanderfolgenden Tagen	19
5.	Einmalige und mehrmalige Applikation folgender Substanzen	19
a)	Einmalige Gabe von Histamin	19
b)	Einmalige Gabe von Adrenalin	19
c)	Einmalige Gabe von Desoxycorticosteron	20
d)	Fünfmalige Gabe von Desoxycorticosteron an fünf aufeinanderfolgenden Tagen	20
6.	Einmalige Gabe von Desoxycorticosteron und sofort anschließender Ganzkörperbestrahlung mit 280 R	20
B	Untersuchungsgut und Methodik bei den Hydroxyprolinbestimmungen im Urin des Menschen	20
1.	Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin gesunder Erwachsener bei Normalkost	21
2.	Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin gesunder Erwachsener bei gelatinefreier Kost	21
3.	Die Bestimmung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin von Tumorpacienten bei Bestrahlung	22
IV.	Ergebnisse der durchgeführten Bestimmungen der Hydroxyprolinausscheidungen im Urin	27
A	Tierversuche	27
1.	Einmalige und fraktionierte Ganzkörperbestrahlung	27
a)	Ganzkörperbestrahlung mit 280 R	27
b)	Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 20 x 15 R	28
c)	Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 x 25 R	29
2.	Wachstum eines Transplantationstumors	32
3.	Einmalige und fraktionierte Teilkörperbestrahlung und Tumorstachstum	33
4.	Einmalige und mehrfache Applikation eines Zytostatikums	34
a)	Einmalige Gabe von Cyclophosphamid	34
b)	Fünfmalige Gabe von Cyclophosphamid an fünf aufeinanderfolgenden Tagen	35

c) Vergleich der Hydroxyprolinausscheidung nach Ganzkörperbestrahlung mit 280 R und der HPA nach einmaliger Cyclophosphamidgabe	37
5. Einmalige oder mehrmalige Applikation von verschiedenen Substanzen	39
a) Einmalige Gabe von Histamin	39
b) Einmalige Gabe von Adrenalin	40
c) Einmalige Gabe von Desoxycorticosteron	41
d) Fünfmalige Gabe von Desoxycorticosteron	42
6. Kombination von Ganzkörperbestrahlung und Desoxycorticosterongabe	43
a) Einmalige Gabe von Desoxycorticosteron und Ganzkörperbestrahlung von 280 R	43
b) Vergleich der Ergebnisse der Hydroxyprolinausscheidung nach alleiniger Ganzkörperbestrahlung und nach Ganz- körperbestrahlung mit Desoxycorticosterongabe	44
B Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin von Normalpersonen und von Patienten mit Tumoren während der Bestrahlung	46
V. Diskussion der Ergebnisse	62
VI. Zusammenfassung	79
VII. Literaturverzeichnis	
VIII. Anhang Tabellen der Absolutwerte	

I. EINLEITUNG

A DAS BINDEGEWEBE UND SEINE STRUKTUR

Das Interesse der klinischen Medizin hat sich unter dem Einfluß neuer klinisch-chemischer Untersuchungsmethoden in den letzten 20 Jahren dem Bindegewebe und seinen Reaktionsmöglichkeiten zugewandt. Während man früher glaubte, daß seine Bedeutung mit seiner Funktion als Füll- und Stützgewebe im Organismus umfassend bekannt sei, erschließt sich heute Schritt für Schritt ein weiterer Umfang seiner wichtigen physiologischen Funktionen und Aufgaben im Gesamtorganismus, so z.B. Wundheilungsvorgänge, Wasser- und Elektrolythaushalt oder die Wachstums- und Alterungsprozesse. Nicht zu übersehen ist die besondere Rolle in der klinischen Medizin bei verschiedenen Systemerkrankungen, wie z.B. Rheumatismus, generalisierte Blutgefäßerkrankungen, insbesondere die Arteriosklerose und sogenannte Kollagenkrankheiten. Dabei stellt die Hydroxyprolinausscheidung (HPA) einen Indikator für den Stoffwechsel des Kollagens dar. Dadurch wird es möglich, Rückschlüsse auf einige physiologische und pathologische Vorgänge im Bindegewebe zu ziehen, die in verschiedenen klinischen Krankheitsbildern ablaufen. Um darzulegen, daß die HPA im Urin gewisse Rückschlüsse auf metabolische Vorgänge im Bindegewebe zuläßt, ist es notwendig, zuvor die einzelnen Bestandteile des Bindegewebes und insbesondere die Bedeutung des Hydroxyprolins zu skizzieren.

Die Tatsache, daß das Bindegewebe trotz verschiedener morphologischer Erscheinungsformen (Stütz- und Gerüstwerk, Sehnen, Knorpel, Knochen, Augenhornhaut und Blutgefäßsystem u.a.) eine immer wiederkehrende Grundstruktur aufweist, ist damit zu erklären, daß alle späteren Bindegewebs typen einem undifferenzierten Grundtyp, dem embryonalen Bindegewebe oder Mesenchym, entstammen. Erst im Laufe der Ontogenese erfährt dieser Grundtyp Differenzierungen, die auf seine späteren spezifischen Funktionen ausgerichtet sind.

Das Bindegewebe ist aus drei Komponenten zusammengesetzt; sie sind stets alle drei in speziellen Typen des Bindegewebes vertreten, variabel ist nur ihr Mengenverhältnis zueinander.

1. Die zellulären Elemente als Bestandteile des Bindegewebes

Die eine Komponente stellen die zellulären Elemente dar, je nach Bindegewebstyp Fibroblasten und Fibrozyten, Chondroblasten und Osteozyten genannt. Ihre Aufgabe ist Aufbau und Erneuerung des Bindegewebes, speziell die Bildung nichtzellulärer Bestandteile. Sie besitzen daher die enzymatische Ausrüstung für die Biosynthese und den Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Eiweiß und Lipiden. Sonderformen sind die Makrophagen oder Histiozyten und die Mastzellen oder Heparinozyten (7,48,36).

2. Die strukturlose Grundsubstanz

Eingebettet sind die Zellen in die strukturlose Grundsubstanz. Sie besteht aus Glykoproteiden und -proteinen, sowie aus Eiweiß-Polysaccharidkomplexen, auch neutrale und saure Mucopolysaccharide genannt. Die Proteine dieser amorphen, d.h. lichtoptisch ohne Struktur erscheinenden, Interzellulärsubstanz sind zum großen Teil noch unbekannt. Sicher ist, daß sich auch die löslichen Stoffwechselvorstufen des Kollagens, das Tropo- und das Prokollagen, darunter befinden. Charakteristisch für die Grundsubstanz sind die anionischen Polysaccharide, auch als saure Mucopolysaccharide bezeichnet. Ihr regelmäßiges Vorkommen und ihre typische Struktur lassen ihre enge Beziehung zur Funktion der bindegewebigen Grundsubstanz vermuten. Sie sind anionische Linearpolymere, die abwechselnd einen N-acetylierten Aminozucker und eine Uronsäure enthalten. Abwandlungen innerhalb dieses gemeinsamen Bauprinzips führen zu den einzelnen Typen der sauren Mucopolysaccharide, deren Vorkommen in verschiedenen quantitativen und qualitativen Kombinationen die jeweilige Bindegewebsart kennzeichnen (7,36,37, 48). Jeder Bindegewebstyp besitzt ein für ihn spezifisches Mucopolysaccharidspektrum, das mindestens zwei, meist jedoch mehrere der bekannten sauren Mucopolysaccharide enthält, die die besondere Funktion des betreffenden Bindegewebstyps gewährleisten. Man vermutet, daß jedes Mucopolysaccharid nur von den bestimmten Bindegewebszellen produziert wird, die für seine spezielle Synthese ausgerüstet sind (7).

Im Rahmen dieser Arbeit wird kurz auf die Bedeutung der sauren Mucopolysaccharide eingegangen, da sie innerhalb des Bindegewebes noch andere Aufgaben haben, als nur bloßes Gleitmittel für mechanisch stark beanspruchte kollagene und elastische

Fasern zu sein. Auch im Hinblick auf die spätere Diskussion dieser Arbeit ist zu erwähnen, daß allgemeine und spezifische Vorgänge im Bindegewebe an das Vorhandensein der sauren Mucopolysaccharide gekoppelt sind. So beeinflußt das Bindegewebe mit Hilfe seiner sauren Mucopolysaccharide z.B. den bereits erwähnten Elektrolythaushalt. Da sie die Fähigkeit besitzen, mit Kationen sehr feste Komplexe zu bilden, vermögen sie Calcium und Magnesium im Vergleich zu Kalium und Natrium bevorzugt zu binden, weil die Beständigkeit der Kationenbindung mit der Wertigkeit zunimmt. Daraus folgt, daß die sauren Mucopolysaccharide Austauscherfunktionen besitzen - sie wirken als Mittler im Austausch von Elektrolyten zwischen Blutgefäßsystem und Extrazellulärraum einerseits und Extrazellulärraum und Zellen andererseits. Es ist leicht einzusehen, wie wichtig diese Funktion z.B. bei der Kalzifikation des Knochens ist. Auf der Fähigkeit des Kollagen-Mucopolysaccharidsystems, extrazelluläres Wasser zu speichern und zu fixieren, beruht die Einflußnahme des Bindegewebes auf den Wasserhaushalt des Organismus. Sowohl die sauren Mucopolysaccharide als auch das Kollagen mit polaren Seitenketten und Peptidbindungen stellen ein stark hydratisiertes System dar (7). Besonders enge Beziehungen bestehen zwischen den sauren Mucopolysacchariden und dem Kollagen. Für den Stoffwechsel des Kollagens ist die Höhe der Hydroxyprolinausscheidung im Urin (HPA) ein Maßstab, wie später mit Literaturhinweisen belegt wird. Es soll hier nur erwähnt werden, daß die extrazelluläre Kollagenreifung eng an das Vorhandensein der sauren - für den jeweiligen Bindegewebstyp charakteristischen - Mucopolysaccharide gebunden ist. Tatsächlich befinden sich die löslichen Vorstufen des Kollagens, das Tropokollagen und das Prokollagen in der amorphen Grundsubstanz, wohin das Tropokollagen nach seiner Synthese in der Bindegewebszelle abgegeben wird. Experimentell bewiesen ist, daß die sauren Mucopolysaccharide den Bau und die Bildung der endgültigen kollagenen Fasern beeinflussen können, so daß auch im Hinblick auf die Faserelemente die beste Anpassung an die speziellen Aufgaben des jeweiligen Bindegewebstyps gewährleistet ist. Die bisherige Vorstellung ist so darzustellen, daß die polaren Gruppen der Mucopolysaccharide, eventuell mit ihren regelmäßigen Sulfatlücken, wie MEYER (62) es postuliert, ein Informationsmuster darstellen für die Bildung derjenigen kollagenen Faser desjenigen Bindegewebstyps, der der Ort ihrer Bildung ist. So ist z.B. die Dicke der Kollagenbündel vom Mucopolysaccharidtyp abhängig. Während man im embryonalen

und im wachsenden Bindegewebe Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat C und feine Kollagenbündel findet, enthält das erwachsene Bindegewebe Chondroitinsulfat B und grobe Kollagenbündel (7, 36, 62).

Ein anderer Mechanismus bei der Bildung kollagener Fasern beweist ebenfalls das steuernde Einwirken der sauren Mucopolysaccharide auf die morphologische Erscheinungsform der Kollagenfibrille. Bei der Ausreifung des Kollagens spielt die Geschwindigkeit der Zusammenlagerung der Tropokollagenmoleküle eine Rolle. Lagern sie sich längs zusammen, und zwar langsam, entstehen wohlgeformte, dicke, kontrastreiche Fibrillen. Bei schneller Zusammenlagerung werden die Fibrillen dünner und bei plötzlichem Ausfällen des Tropokollagens bilden sich nur noch dünne Fasern ohne Querstreifung neben unstrukturiertem Eiweiß. Die zeitliche Steuerung der Tropokollagenzusammenlagerung übernehmen u.a. die ionogenen Gruppen der Mucopolysaccharide, die die basischen Gruppen des Tropokollagens zunächst blockieren, so daß die Fibrillen genügend Zeit zur Erlangung der spezifischen Form und Dicke haben (7). erinnert man sich in diesem Zusammenhang daran, daß für jeden speziellen Bindegewebstyp eine Kombination von sauren Mucopolysacchariden charakteristisch ist, so erhält man einen Schlüssel für das Verständnis funktionsgerichteter Differenzierung des Bindegewebes. Gleichzeitig sind damit bestimmte pathologische Veränderungen des Bindegewebes zu erklären. Störungen der Mucopolysaccharidsynthese, wie z.B. genetische Defekte beim HURLER-Syndrom, müssen sich im Metabolismus, in der Struktur und damit in einer Beeinträchtigung der Funktionen des betroffenen Bindegewebstyps manifestieren. 1970 veröffentlichte der Immunologe Carl STEFFEN, daß z.B. die primär chronische Polyarthrit auf eine, durch eine Entzündung hervorgerufene, einmalige Störung dieses physiologischen Reifungsprozesses zurückzuführen ist. Diese Abweichung innerhalb der normalen Kollagenreifung führt zur Bildung spezifischer Antikörper. Die entstandenen Kollagen-Antikörper-Komplexe verursachen einerseits wiederum eine Entzündung und andererseits erneut die Bildung neuer Antikörper, so daß damit der schubweise Verlauf dieser Erkrankung erklärt und sie dadurch, daß dieser Prozeß, einmal in Gang gebracht, sich selbst unterhält, zu den Autoimmunkrankheiten gezählt werden kann (88).

Eine als physiologisch erscheinende Beeinträchtigung der Bindegewebsfunktionen geschieht beim Alterungsvorgang des Organismus. So zieht die Zusammensetzung des Bindegewebes im Alter eine Änderung. Die kollagenen Fasern enthalten weniger Prokollagen als diejenigen jüngerer Individuen. Dies ist als Folge eines verminderten Kollagenstoffwechsels anzusehen, was anhand der verminderten Hydroxyprolinausscheidung im Urin (HPA) jenseits der 7. Lebensdekade nachzuweisen ist. (79).

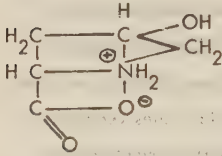
3. Die Faserelemente

An diese beiden Beispiele der Beziehungen zwischen sauren Mucopolysacchariden in der strukturlosen Grundsubstanz und der Kollagenreifung, respektive der extrazellulären Bildung der kollagenen Fasern, schließt sich die Beschreibung der elastischen und kollagenen Fibrillen an als dritte Komponente am Bindegewebsaufbau. Elastische Fasern bestehen vorwiegend aus Elastin, das ebenso wie Kollagen in Wasser, verdünnten Säuren, Alkalien und Salzlösungen unlöslich ist. Hochgereinigtes Elastin besteht zu 93% aus Monoamino-Monocarbonsäuren, unter den Glycin, Valin, Prolin, Alanin, Leucin und Isoleucin am häufigsten vertreten sind.

Neben den elastischen Fasern befinden sich in der Grundsubstanz, wie bereits erwähnt, die kollagenen Fibrillen. Das Kollagen ist ein Proteinkörper (wie das Elastin zu den Skleroproteinen gehörend), der bezüglich seiner Aminosäurezusammensetzung, seiner Löslichkeit und seiner makromolekularen Struktur spezifische Merkmale aufweist. Typisch für die Aminosäuren des Kollagens ist sein hoher Gehalt an Prolin und Glycin, sowie an Hydroxylysin, vor allem aber das Vorkommen von Hydroxyprolin, das ungefähr 14% des gesamten Aminosäuregehaltes des Kollagens ausmacht.

Hydroxyprolin wird in keinem anderen Körperprotein gefunden, ausgenommen die äußerst geringen Vorkommen im Elastin (ungefähr 1-2%) (11,36,48,82). Diese Tatsache ermöglicht es, anhand der Hydroxyprolinausscheidung im Urin (HPA) Rückschlüsse auf die Intensität des Kollagenstoffwechsels zu ziehen.

Zur chemischen Struktur des Hydroxyprolins:



Hydroxyprolin ist zyklisch gebaut, das α -ständige N-Atom beteiligt sich am Aufbau des Ringes; es ist daher eine sekundäre Aminostäure, auch als Pyrrolidincarbonsture zu bezeichnen.

Fig. 1: L-Hydroxyprolin

Die Aminosäuresequenz des Kollagens ist bisher nicht vollständig aufgeklärt; fest steht nur, daß von drei aufeinanderfolgenden Aminosäureresten in einem der drei Grundbausteine des Tropokollagens zwei davon Prolin oder Hydroxyprolin sein können, die dritte Aminosäure ist stets das Glycin. Die Aminosäuren bilden lange Peptidketten, die wahrscheinlich die Fasern in ihrer ganzen Länge durchziehen. Das von den Bindegewebszellen zuerst gebildete Tropokollagen besteht aus drei dieser Ketten, die wiederum wie ein Seil umeinander gedreht sind. Die Länge dieses Makromoleküls beträgt 3 000 Å. In der Biosynthese des Kollagens stellt das Tropokollagen die erste, bereits extrazellulär zu findende, doch auf Grund der kleinen Zahl von nur drei Grundeinheiten noch lösliche Kollagenfraktion dar (37).

Wenn sich viele dieser Tropokollagenmakromoleküle aneinanderlegen, jeweils um ein Viertel ihrer Länge gegeneinander verschoben, hat sich das Prokollagen gebildet, das bereits die fibrilläre Struktur mit der das reife Kollagen kennzeichnenden Querstreifung besitzt, jedoch noch löslich ist. Das Prokollagen wird schließlich durch Quervernetzungen zum säure- und alkalistabilen Kollagen (37).

B DER HYDROXYPROLINSTOFFWECHSEL

Bei der Biosynthese des Kollagens ist ferner ungewöhnlich, daß das aufgenommene Nahrungshydroxyprolin nicht direkt in das Kollagen eingebaut werden kann (7,32,66, 82,91). Bewiesen wurde dies bereits 1949 mit Versuchen von STETTEN (91). Diese Autorin verfütterte N^{15} -markiertes Prolin an Versuchstiere und stellte fest, daß sowohl das Prolin als auch das Hydroxyprolin im Kollagenvorkommen dieser Tiere radioaktiv markiert war. Nach Verabreichung von markiertem Hydroxyprolin (HP) blieb

jedoch das Hydroxyprolin im Kollagen markierungsfrei. Damit leitet sich das Hydroxyprolin des Kollagens nicht vom freien (Nahrungs) Hydroxyprolin her, sondern ausschließlich vom hydroxylierten Prolinvorkommen. Auf diesen Hydroxylierungsvorgang, der dem Einbau des HP ins Kollagen vorgeschaltet ist, wird in der Diskussion dieser Arbeit eingegangen.

Es erhebt sich nun die Frage, was mit dem Hydroxyprolin geschieht, das mit der Nahrung, so z.B. mit Fisch, Fleisch und Gelatine enthaltenden Nahrungsmitteln, aufgenommen wird. KEISER (82) ist dem Weg des aufgenommenen Hydroxyprolins anhand von Stoffwechselbilanzversuchen nachgegangen. Um nicht von unkontrollierbaren Nebenquellen eine Verfälschung der Ergebnisse zu erhalten, verabreichte er dabei eine völlig gelatinefreie Diät an Versuchspersonen und dazu 50 mg HP pro Tag in gebundener Form (als Protein oder als Peptid). Dabei stellte er fest, daß 85% dieser 50 mg HP im Darm aufgenommen werden. 7,5 mg pro Tag gehen jedoch mit den Faeces verloren. 90% des aufgenommenen Hydroxyprolins liegen in der Form der freien Aminosäure vor. Im Blutplasma erscheint freies, peptidgebundenes und proteingebundenes HP. Der größte Teil des freien HP im Blutplasma wird rasch zur Energiegewinnung in CO_2 und Wasser umgewandelt. Der verbleibende Rest gelangt zur glomerulären Filtration zusammen mit dem peptidgebundenen HP des Blutplasmas, das hauptsächlich vom löslichen Kollagen des Knochens, der Haut, der Sehnen und anderer Kollagendepots des Körpers stammen soll. In der Niere wird die freie HP-Säure zu 99% tubulär rückresorbiert, so daß weniger als 1 mg pro Tag im Urin erscheint. (Zahlen anderer Autoren: SJOERDSMA: 1-3% freies HP im Urin, vgl. 82; CZITTOBER und RAAB: 1-2%, vgl. 11). Peptidgebundenes HP wird nur zu 80% rückresorbiert, der Urin enthält daher nach KEISER etwa 25 mg pro Tag (82). Damit besteht das im Urin ausgeschiedene Gesamthydroxyprolin nur zu 3% aus freiem HP, während der Rest in der peptidgebundenen Form vorliegt. Man hat bis jetzt 12 verschiedene Typen dieser Urinpeptide isoliert, an die das HP gebunden ist.

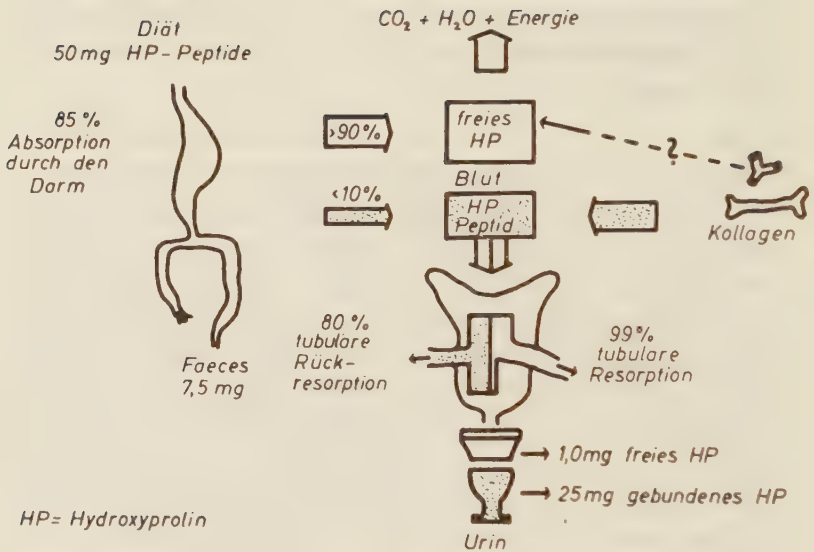


Fig. 2: Hydroxyprolin-Stoffwechsel nach KEISER (82)

Jedoch ist der überwiegende Teil des gebundenen Urin-Hydroxyprolins (90-95%) an folgende drei Peptide gebunden, die man anhand ihrer Aminosäuresequenz unschwer als Kollagenproteinbruchstücke identifizieren kann:

1. An Prolin gebunden als Pro-Hypro-Komplex 50-60%,
2. als Glu-Hypro-Glu 15%,
3. und Schließlich als Gly-Pro-Hypro 15% (58,82).

Der speziellen Herkunft des Urin-HP sind LINDSTEDT und PROCKOP (60) experimentell nachgegangen: Jungen Ratten wurde radioaktives Prolin injiziert und danach ermittelt, daß das HP im Urin aus drei verschiedenen "pools", mit den Halbwertszeiten von einem

Tag, 5 Tagen und 50-100 Tagen stammt. Es lag nahe, in dem Speicher mit der langen Halbwertszeit das unlösliche Kollagen zu vermuten, das eine geringe Stoffwechselaktivität besitzt. Die zwei anderen Speicher müssen aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit die metabolisch höchst aktiven löslichen Kollagenfraktionen darstellen (7, 58, 60). Da die Aminosäure Hydroxyprolin für das Kollagenmolekül charakteristisch und nur dort zu finden ist (der Anteil im Elastin ist verschwindend gering und daher zu vernachlässigen), lag es nahe, die HPA im Urin zu nutzen, um die physiologischen und vor allem die pathologischen Vorgänge des Bindegewebes bei verschiedenen Krankheitsbildern genauer zu beobachten.

C DIE HYDROXYPROLINAUSSCHIEDUNG BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN DES MENSCHEN

Im Zuge der experimentellen Ergebnisse anderer Autoren hat sich jedoch erwiesen, daß das Hydroxyprolin im Urin kein Eliminationsprodukt des gesamten Bindegewebsstoffwechsels darstellt, sondern hauptsächlich aus Stoffwechselvorgängen des Knochenskollagens stammt (11, 49, 55, 58, 59, 64, 72, 74, 75, 84). Inzwischen hat sich gezeigt, daß der Knochen ein Organ mit intensiver Stoffwechselaktivität und daß er steuern den hormonellen Einflüssen unterworfen ist. Der Knochen enthält 40% des gesamten Körperkollagens. Besonders für die löslichen Kollagenfraktionen des Knochens ist eine hohe Stoffwechselgeschwindigkeit nachzuweisen, die größer ist als diejenige anderer Bindegewebskollagene (58, 59, 64). Das zeigte sich u.a. auch an der HPA von Patienten mit Bindegewebserkrankungen. Bei Kollagenosen (Sklerodermie, Erythematodes visceralis, Dermatomyositis, Periarteriitis nodosa, Polyarthritus rheumatica) fanden sich keine stärkeren Abweichungen der HPA im Urin Erwachsener von Normalwerten (40, 48, 49, 55, 58, 100). DANIELATOS et alii (12) wiesen nach, daß die HPA bei Kindern mit Kollagenosen, die normalerweise, ihrem Alter entsprechend, eine erhöhte HPA hätten haben müssen (12, 34, 47, 58, 64, 67, 79, 101), sogar erniedrigte Werte zeigten (12). Bei Muskelerkrankungen war die HPA normal bis erniedrigt (49). Obwohl das Hautbindegewebe ein großes Kollagenreservoir darstellt, zeigt sich anhand des Hydroxyprolinstoffwechsels eine nur geringe metabolische Aktivität, so daß die Ausscheidung von Hydroxyprolin bei Hautaffektionen, wie Psoriasis vulgaris, Ekzemen,

Allergosen und ähnlichen, im Bereich der Norm lag (49,55).

Beim MARFAN-Syndrom, einer hereditären Mesenchymstörung, sind erhöhte HPA-Werte feststellbar (56,58,82).

Auch nach Verbrennungen und während der Heilung großflächiger Hautwunden sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch, sind erhöhte HPA-Werte nachgewiesen (33,45,46,58,73). Postoperativ stellte KEISER (82) drei Wochen nach Beseitigung Atrium-Septumdefektes eine Erhöhung der HPA fest. Auch PEREYRA (69) berichtet über eine HPA-Erhöhung bei sechs Patienten am 8. Tag nach unterschiedlichen operativen Eingriffen.

Daß alle Prozesse mit erhöhtem "turn over" des Knochenkollagens sich in einer erhöhten HPA manifestieren, bewiesen verschiedene Autoren für den Hyperparathyreoidismus (11,55,58,59,64,72,82,84,85).

Für die Hyperthyreose (11,42,55,58,82) und für die Akromegalie (34,47,55,58,67) gilt die gleiche Feststellung. Dementsprechend ergaben sich erniedrigte Hydroxyprolinwerte bei Hypothyreosen (55,58), beim Myxödem (82) und beim Kretinismus bei Kindern (34,64). Auch beim Hypophysären Zwergwuchs waren die HPA-Werte bei Kindern niedriger als die Normalwerte der entsprechenden Altersgruppe (34,64).

Die HPA-Werte bei Endocrinopathien (M.CUSHING, M.ADDISON, KLINEFELTER-Syndrom) beschrieben LAITINEN und NIKKILÄ (55) als normal, während LEROY von einer HPA-Senkung beim M. CUSHING berichtete (58). Alle Knochenprozesse, die die organische Matrix des Knochens, das Osteoidkollagen, einbeziehen, scheinen mit einer erhöhten HPA einherzugehen. Bewiesen wurde dies für benigne und maligne Knochenprozesse, so z.B. bei symptomatischen Osteoporosen (10,11,15), während DUBOVSKY eine normale HPA bei der klassischen Osteoporose beschrieb (15), Osteomalazie (11,15), Osteodystrophia deformans PAGET zeigten erhöhte HPA-Werte im Urin (10,55,58,59,64,74). Bei der Osteogenesis imperfecta wurden normale (11) bis erniedrigte HPA-Werte (82) beschrieben. Entzündliche Knochenprozesse, spezifischer wie auch unspezifischer Art, bewirken eine HPA-Erhöhung im Urin (75).

Bei neoplastischen Knochenprozessen sowohl benigner als auch primärer, maligner Natur, sowie auch bei Skelettkarzinosen sind erhöhte HPA-Werte nachgewiesen (11,14,55,64,75). Das Multiple Myelom bewirkt ebenfalls eine Erhöhung der HPA im Urin (11,82).

Auch die Heilungsvorgänge nach Knochenbrüchen führen zu einer Steigerung der HPA (10, 51, 58) LEROY und CRABBÉ fanden eine erhöhte HPA im Urin bei Malabsorptionszuständen (Pankreas-Ca., Enteritis regionalis, Leberzirrhose, Cöliakie-Syndrom und nach Bestrahlung des Dünndarms) (58, 10).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, die auch eine Erhöhung der Serum-Prolin-Hydroxylase bei Patienten mit Knochenerkrankungen vermuten ließen, zeigte sich überraschenderweise bei Bestimmungen der Prolin-Hydroxylase-Aktivität im menschlichen Blut, daß bei Patienten mit primären Knochentumoren, Knochenmetastasen und auch beim Morbus-PAGET keine Hydroxylase-Aktivitätserhöhungen im Serum nachzuweisen waren. Die Prolinhydroxylase im Serum scheint vorwiegend aus der Leber zu stammen. Darauf deuten auch die überaus starken Aktivitätserhöhungen beim Hepatom hin (90). Daraus ist zu folgern, daß die Bestimmung der Prolinhydroxylaseaktivität im Serum nur geringe Rückschlüsse auf Vorgänge im gesamten Kollagenstoffwechsel zuläßt. Die Bedeutung der Bestimmung der HPA im Urin wird mit dieser Feststellung nachdrücklich betont.

D BISHERRIGE ERGEBNISSE ÜBER DIE HPA IM URIN VON MENSCH UND RATTE NACH EINWIRKUNG IONISIERENDER STRAHLEN

Die Untersuchungen der HPA im Urin des Menschen nach Einwirkung ionisierender Strahlen bezogen sich bei den verschiedenen Autoren bisher nur auf Personen, die bei Strahlenunfällen betroffen waren. Es werden hierzu unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Während KATZ, HASTERLIK und HEMPELMANN eine Erhöhung der HPA im Urin jener Personen beschrieben (30, 38), berichteten GERBER und Mitarbeiter über eine HPA-Senkung nach der Strahleneinwirkung (24). Tierexperimentell untersuchten dieses Problem LADNER, DIETHELM und DEYHLE. Sie bestimmten die HPA im Urin von Ratten nach fraktionierten Teil- und Ganzkörperbestrahlungen. Dabei zeigte sich nach einer einmaligen Ganzkörperbestrahlung (GKB) von 400 R ein Abfall der HPA im Rattenurin während des ersten bis dritten Tages nach der Bestrahlung und ein Anstieg der HPA über den Normalwert zwischen dem 6. - 8. Tag p.r. (53). Bei wiederholter GKB, wobei die zweite Bestrahlung 9 Tage nach der ersten erfolgte, war ein Abfall der HPA sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Bestrahlung im Urin

der Ratten zu verzeichnen (54). Auch nach Teilkörperbestrahlungen (TKB) von Ratten zeigte sich diese Minderung der HPA nach den Bestrahlungen. Sie beobachteten diese HPA-Senkung im Rattenurin bei einmaliger TKB mit 1000 R und bei TKB mit 3×330 R an aufeinanderfolgenden Tagen. Bei dieser fraktionierten TKB war die HPA stärker erniedrigt als nach einmaliger Strahlenapplikation (53).

Diese zahlreichen Untersuchungen der HPA bei den verschiedensten Krankheitsbildern und nach der Einwirkung ionisierender Strahlen zeigen, daß die Bestimmung der HPA in der Klinik für die Diagnostik und die Kontrolle der Therapieerfolge unter anderem bei Bindegewebs- und Knochenkrankungen, bei gewissen hormonellen Unter- bzw. Überfunktionszuständen und nicht zuletzt für die Beurteilung der Einflußnahme ionisierender Strahlen auf das Kollagen wichtig ist.

II. EIGENE FRAGESTELLUNGEN ZUR HPA BEI UNTERSCHIEDLICHEN BESTRAHLUNGSBEDINGUNGEN UND VERSCHIEDENEN SUBSTANZGABEN

A EIGENE FRAGESTELLUNGEN ZUR HPA IM RATTENURIN

Im Hinblick auf die heutige Karzinomtherapie, die u.a. ionisierende Strahlen verwendet, stellte sich die Aufgabe, die Wirkungen dieser Strahlen auf den Kollagenstoffwechsel, dessen Bedeutung für den Organismus bereits dargelegt wurde, noch umfassender zu untersuchen. Für die tierexperimentellen Untersuchungen bildeten die o.a. Arbeiten von LADNER, DIETHELM und DEYHLE bezüglich der HPA im Urin der Ratte nach Ganz- und Teilkörperbestrahlung den Ausgangspunkt. Einige unserer Experimente beschäftigten sich daher ebenfalls mit der HPA im Urin der Ratte nach Ganzkörperbestrahlung (GKB) als eine der möglichen Zivilisationsnoven der Menschheit.

1. Bei diesen Ganzkörperbestrahlungen mit Ratten wurden andere Bestrahlungsdosen verwendet, als sie unter der o.a. Mainzer Gruppe (LADNER, DIETHELM und andere) bisher zur Anwendung gekommen waren. Diesen Versuchen lagen zwei Fragen zu Grunde:

- a) Ist das HP im Urin der Ratte nach einer GKB mit den von mir gewählten Dosen in seiner Konzentration verändert?
 - b) Wie verhält sich die HPA im Rattenurin nach einmaliger höherer GKB im Vergleich zur HPA nach mehrmaliger Applikation kleinerer GKB-Dosen, deren Summe jedoch gleich der Dosis der einmaligen GKB ist?
2. Um das Tierexperiment klinischen Fragestellungen, es ist an das Karzinomproblem zu denken, nahezurücken, wurde ferner die Frage untersucht:
Vermag ein maligner Tumor allein (ohne Bestrahlung) den Kollagenstoffwechsel der Ratte zu beeinflussen, so daß sich eine Veränderung der HPA im Urin ergibt?
3. Da HPA-Bestimmungen im Urin von Tumorpatienten während ihrer Bestrahlungstherapie geplant waren, galt es, vorher im Tierexperiment die Fragen zu klären:
 - a) Wie wirkt sich bei der Ratte die Kombination von Tumor und TKB auf die HPA im Urin aus?
 - b) Falls eine Veränderung der HPA im Urin der Ratte bei einer Kombination von Tumor und TKB feststellbar ist, vermag man das Ausmaß dieser Änderung der HPA zu beeinflussen, indem man die Höhe der Einzeldosen und den Zeitpunkt ihrer Applikation variiert?
4. Die Therapie maligner Tumoren wird auch mit Zytostatika durchgeführt. Da diesbezüglich für die Hydroxyprolinausscheidung im Urin der Ratte keine Untersuchungsergebnisse vorlagen, war folgendes von Bedeutung:
 - a) Wie beeinflußt ein Zytostatikum die HPA im Urin der Ratte?
 - b) Vermag eine einmalige Gabe eines Zytostatikums den Kollagenstoffwechsel der Ratte in gleicher Weise zu beeinflussen, wie es bei einer einmaligen GKB zu erwarten ist?
5. Im Rahmen der Experimente, die sich mit GKB und TKB von Ratten befaßten, erhob sich die Frage:
 - a) Wirken ionisierende Strahlen unmittelbar auf das Kollagen des Körpers ein und rufen sie dadurch eine Änderung in der HPA im Urin hervor oder haben sie lediglich Auslöserfunktionen für gesteigerte physiologische Reaktionen,

wobei dann letztere erst Einfluß auf das Kollagen nehmen?

b) Ist durch Verabreichung verschiedener körpereigener Substanzen (z.B. Histamin, Adrenalin, Desoxycorticosteron) eine Imitation der durch Bestrahlung hervorgerufenen Änderung der HPA im Rattenurin möglich?

6. Weiterhin war in diesem Zusammenhang von Interesse, Desoxycorticosteron und Bestrahlung gleichzeitig zu verabfolgen, um Einblick in folgendes Problem zu gewinnen:

Beeinflußt die Kombination von Desoxycorticosterongaben und anschließender GKB die HPA im Urin der Ratte in gleicher Weise wie die alleinige GKB?

B EIGENE FRAGESTELLUNGEN ZUR HPA IM URIN DES MENSCHEN

Der zweite Teil der experimentellen Untersuchungen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, beschäftigte sich mit der HPA im Urin des Menschen. Erstmals sollte die HPA von Patienten mit malignen Tumoren während der Zeit der Bestrahlungstherapie und somit in allen Fällen über einen längeren Zeitraum hin täglich bestimmt werden, um Verlaufskurven der Ausscheidungswerte von HP im Urin zu erstellen, weil die bisherigen Aussagen sämtlicher Autoren lediglich auf den HPA-Wert ohne Bestrahlungseinwirkung und nur auf einen einzigen Bestimmungstag bezogen waren. Die Autoren, die bisher über die HPA im Urin des Menschen nach ionisierender Bestrahlung berichteten, befaßten sich bislang nur mit Strahlenunfällen, bei denen gesunde Personen ionisierender Strahlung (meist GKB) ausgesetzt waren.

Wir jedoch wollten die HPA im Urin von Tumorkranken möglichst während der gesamten Zeit der Bestrahlung ermitteln. Es war uns nicht möglich, unsere Patienten über einen so langen Zeitraum hin gelatinefrei zu ernähren, wie es fast alle Autoren fordern. Sie führen an, daß gelatinehaltige Nahrung die HPA-Werte erhöht und damit verfälscht, worauf in der Diskussion dieser Arbeit näher eingegangen wird. Hieraus ergab sich die Notwendigkeit, folgendes zu klären:

1. Inwieweit beeinflußt die Gelatine der täglichen Nahrung die HPA im Urin von Normalpersonen während mehrerer aufeinanderfolgender Tage?

2. Wie verhält sich die HPA im Urin von Normalpersonen bei völlig gelatinefreier Kost während mehrerer aufeinanderfolgender Tage?

Bei der Bestimmung der HPA von Patienten mit Tumoren während der Bestrahlung interessierte:

1. Zeigt sich ganz allgemein eine Abweichung der HPA im Urin der hier untersuchten Patienten mit ihren unterschiedlichen Tumoren von der HPA im Urin von Normalpersonen?
2. Läßt sich die HPA von Tumorpatienten mit den Ergebnissen der HPA tumortragender Ratten vergleichen?
3. Wie beeinflussen ionisierende Strahlen die HPA im Urin dieser Patienten?
4. Ist die Wirkung der TKB des Menschen auf seine HPA im Urin vergleichbar mit der Beeinflussung der HPA im Rattenurin durch TKB?

Im folgenden Kapitel werden die Versuchsanordnungen, die zur Beantwortung der in diesem Teil der Arbeit aufgeworfenen Fragen führen sollten, näher beschrieben.

III. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

A TIERVERSUCHE

Für den tierexperimentellen Teil wurden 180g - 200g schwere Albinoratten eines einheitlichen Stammes (Wistar, AF/han, Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover) verwendet. Je vier dieser Tiere befanden sich während der Experimente in einem Stoffwechselkäfig, der den Urin dieser Tiere gesondert auffing. Die Tiere wurden vor Beginn der Versuche mehrere Tage an den Stoffwechselkäfig gewöhnt und hatten stets freien Zugang zu gepreßtem Trockenfutter und Wasser.

Sowohl die GKB- als auch die TKB-Experimente wurden mit dem Röntgenapparat "Stabilipan" der Firma Siemens-Reiniger, Erlangen, bei 250 kV und 15 mA jeweils zwischen 13 und 15 Uhr durchgeführt, soweit es die Bestrahlung betrifft.

Das Cu-Filter, das sich im Strahlengang befand, war bei der Ganzkörperbestrahlung 1 mm, bei der Teilkörperbestrahlung 0,5 mm stark. Der Fokus-Tier-Abstand betrug

40 cm. Die verabreichte Strahlendosis wurde mit einem Siemens-Dosimeter gemessen.

Bei der Ganzkörperbestrahlung befanden sich jeweils 2 Tiere in einem Plastikkasten. Bei der Teilkörperbestrahlung wurden die Tiere einzeln bestrahlt. Der übrige Körper war mit Blei abgedeckt. Die Narkose erfolgte mit Thiopental-Natrium (Trapanal^R).

Sämtliche Substanzgaben erfolgten ebenfalls im Zeitraum von 13-15 Uhr.

Die Bestimmung der HPA bei Mensch und Ratte ergab sich aus dem 24-Std-Urin. Beim Sammeln des 24-Std.-Urins wurde bei Mensch und Ratte streng darauf geachtet, daß die Sammlung täglich zur gleichen Stunde abgeschlossen war. Bei der Ermittlung der HPA-Werte kam die Methode von STEGEMANN (89) zur Anwendung.

Der Mittelwert der Ausscheidungseinzelwerte aller an dem jeweiligen Versuch beteiligten Einzeltiere wurde aufgezeichnet.

Die Abszisse dieser Kurve stellen die Zeitabstände von jeweils 24 Stunden dar, die Ordinate zeigt die Hydroxyprolinausscheidung in Milligramm in 24 Stunden an. Der Beurteilung des Kurvenverlaufs liegt ein Vergleich zu Normalwerten und ihrer Schwankungsbreite zugrunde. Der ermittelte Normalwert für weibliche und männliche Ratten beträgt 0,82 mg Hydroxyprolin im 24-Std.-Urin, die Schwankungsbreite $\pm 0,25$. Die Normalwerte anderer Autoren für Ratten sind folgende:

Autor	Jahr	Wert in mg HPA/24 Std.	Literaturverzeichnis
RAAB	1966	0,56 $\pm$ 0,20	73
KOWALEWSKI	1967	0,56 $\pm$ 0,11	51
STEGEMANN	1967	0,70	89
LADNER	1969	1,29	53, 54
eigener Wert	1971	0,82 $\pm$ 0,25 σ (71) = 0,85 $\pm$ 0,25 φ (70) = 0,80 $\pm$ 0,24	

Tab. Nr. 1: HPA-Normalwerte im Rattenurin bei verschiedenen Autoren

Die Ermittlung der Normalwerte ergab sich aus 141 Ausscheidungswerten (70 Stoffwechselkäfige mit je vier weiblichen Tieren = 280 weibliche Einzeltiere und 71 Stoffwechselkäfige mit je vier männlichen Tieren = 284 männliche Einzeltiere). Hierfür wurden Tiere mit gleichem Alter und Gewicht wie die Versuchstiere der nachfolgend beschriebenen Experimente in Stoffwechselkäfigen unter gleichen Bedingungen gehalten. Die Bestimmung der Normalwerte erstreckte sich über einen Zeitraum von sieben Monaten, um jahreszeitlich bedingte Schwankungen der HPA auszuschalten.

Bei den sich anschließenden einzelnen Versuchen wurde die HPA im Rattenurin unter der Einwirkung folgender "Noxen" bestimmt:

1. Einmalige und fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit einer Gesamtdosis von jeweils 300 R

a) Einmalige Ganzkörperbestrahlung mit 280 R

40 Ratten wurden mit 280 R unter oben geschilderten Bedingungen bestrahlt. 13 Tage lang nach dieser Bestrahlung wurde die HPA im Urin bestimmt (Abb. 1).

b) Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 20 x 15 R

Über einen Zeitraum von 20 Tagen hin erhielten 20 Ratten eine tägliche Strahlendosis von 15 R GKB. Die Bestimmung der HPA schloß den 4. Tag nach der letzten Bestrahlung mit ein (Abb. 2).

c) Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 x 25 R

Bei diesem Versuch wurde für 24 Tiere die tägliche Einzeldosis der GKB auf 25 R erhöht, so daß sich, wie in den vorangegangenen Versuchen, die Gesamtdosis von 300 R ergibt. Die Beobachtung der HPA im Urin der Tiere erstreckte sich über insgesamt 16 Tage (Abb. 3).

2. Wachstum eines Transplantations-Tumors

Bei dem Transplantationstumor handelte es sich um ein Myelosarkom T₅₈ von Oberling und Guérin. Die Tumorzellsuspension wurde 24 Empfängertieren subkutan in die Leiste injiziert.

15 Tage lang erfolgte täglich die Messung der HPA-Werte im Urin der Ratten (Abb. 5).

3. Einmalige und fraktionierte Teilkörperbestrahlung eines Transplantationstumors

15 Tage nach der Transplantation hatte der oben bezeichnete Tumor etwa Haselnußgröße erreicht und wurde dann folgendermaßen bestrahlt:

a) Einmalige Teilkörperbestrahlung mit 1 000 R

24 Tumorratten erhielten eine einmalige lokale Strahlendosis von 1000 R. Die HPA wurde bis einschließlich des 12. Tages p.r. bestimmt (Abb. 6).

b) Fraktionierte Teilkörperbestrahlung mit 4 x 250 R

Wir bestrahlten den Transplantationstumor von 24 Ratten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils 250 R und beobachteten die HPA dieser Tiere bis zum 7. Tag nach der 4. und letzten Bestrahlung (Abb. 6).

c) Fraktionierte Teilkörperbestrahlung mit 4 x 250 R in viertägigem Abstand

Auch bei diesem Versuch handelte es sich um 24 Tumorratten, doch variierten wir den zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen Lokalbestrahlungen. Auf jede Bestrahlung mit 250 R folgte ein viertägiges bestrahlungsfreies Intervall. Die Messung der HPA im Urin der Tiere nahmen wir jedoch auch hier täglich vor und zwar während eines Zeitraumes von insgesamt 23 Tagen nach der 1. Bestrahlung (Abb. 6).

4. Einmalige und mehrfache Applikation eines Zytostatikums (Cyclophosphamid)

Da, wie bereits erwähnt wurde, in der Klinik als weitere Möglichkeit zur Tumorthherapie die Verabreichung von Zytostatika gegeben ist, wurden die Auswirkungen von einmaliger und mehrmaliger Cyclophosphamidinjektionen auf die Hydroxyprolinausscheidung im Urin untersucht:

a) Einmalige Gabe von Cyclophosphamid

An 12 Ratten wurde eine einmalige Dosis von 20 mg Endoxan^R (Asta-Werke, Brackwede), in 0,5 ml Aqua bidest. i.p. verabfolgt. Nach der Substanzgabe wurde die HPA im Urin 10 Tage lang bestimmt (Abb. 7).

b) Fünfmalige Gabe von Cyclophosphamid an 5 aufeinanderfolgenden Tagen

Einem Rattenkollektiv von 24 Tieren gaben wir an 5 aufeinanderfolgenden Tagen eine tägliche Dosis von 20 mg Endoxan in 0,5 ml Aqua bidest. i.p. Die HPA wurde insgesamt 7 Tage lang beobachtet (Abb. 8).

5. Einmalige oder mehrmalige Applikation von folgenden Substanzen:

a) 1 x Histamin

24 Ratten erhielten einmalig eine Dosis von jeweils 30 mg Histamin hydrochloricum in 0,5 ml physiologischer Na-Cl-Lösung i.p. verabreicht. Die Kontrolle der HPA im Urin erstreckte sich über 5 Tage (Abb. 10).

b) 1 x Adrenalin

Von L-Adrenalin applizierten wir jeder der 12 Ratten dieser Versuchsanordnung jeweils 0,05 mg in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal. Der Beobachtungszeitraum der HPA im Urin betrug 5 Tage (Abb. 11).

c) 1 x Desoxycorticosteron

Bei Desoxycosteron Cortiron-Depot^R (Schering-AG., Berlin) betrug die Dosis 16,6 mg pro Tier. Sie wurde in ölicher Lösung i.m. injiziert. Auch bei diesem Versuch handelte es sich um 12 Ratten. Nach der Injektion bestimmten wir 5 Tage lang die HPA im Urin dieser Tiere (Abb. 12).

d) Fünfmal Desoxycorticosteron an 5 aufeinanderfolgenden Tagen

Auch bei fünfmaliger Gabe von Desoxycorticosteron blieb die tägliche Dosis (16,6 mg pro Tier) und die Applikationsart (i.m.) gleich. Wieder wurde der Versuch an 12 Ratten durchgeführt. Die HPA-Werte im Urin zeichneter wir 8 Tage lang auf. (Abb. 13)

6. Einmalige Gabe von Desoxycorticosteron und sofortige anschließende einmalige Ganzkörperbestrahlung mit 280 R

Bei dieser Versuchsanordnung wurde die Wirkung einer Kombination von einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit 280 R mit einer einmalig kurz vor der Bestrahlung verabreichten Substanzgabe von Desoxycorticosteron beobachtet.

12 Ratten bekamen jeweils 16,6 mg Desoxycorticosteron (Cortiron-Depot^R, Schering-AG., Berlin) in ölicher Lösung intramuskulär verabreicht. Unmittelbar nach der Substanzgabe schloß sich eine einmalige GKB mit 280 R an. Die HPA im Urin wurde insgesamt 7 Tage lang gemessen (Abb. 15).

B UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK BEI DEN HYDROXYPROLIN-BESTIMMUNGEN IM URIN DES MENSCHEN

Bei diesen Experimenten ging es zunächst darum, die HPA im Urin gesunder Erwachsener bei gelatinefreier Ernährung sowie bei Normalkost zu bestimmen, um die Beeinflussung der Urin-HPA durch Gelatine zu ermitteln.

Dann untersuchten wir die HPA von Patienten mit Tumoren, die bestrahlt wurden.

Die HPA sollte während der Bestrahlungszeit täglich aus dem 24-Std.-Urin bestimmt werden. Den Patienten oblag es also, über eine längere Zeit hin täglich ihren gesamten Urin von genau 24 Stunden zu sammeln. Um unverfälschte Ergebnisse zu erhalten, waren wir auf das Verständnis und die Mithilfe der Patienten und des Pflegepersonals angewiesen. Zudem war es beiden, Patienten und Pflegepersonal, nicht zuzumuten, während dieser Zeit auch noch auf die Einhaltung einer gelatinefreien Diät zu achten. Daher handelt es sich bei allen Patienten um HPA-Werte im Urin bei Normalkost.

Die Bestimmung des Urin-Hydroxyprolins wurde, wie schon bei den Tierversuchen, nach der Methode von STEGEMANN (88) durchgeführt.

Die ermittelten HPA-Werte wurden in Verlaufskurven aufgezeichnet. Die Beurteilung der Kurven erfolgte im Vergleich mit dem von uns ermittelten Normalwert der HPA im Urin bei normaler Kost.

1. Die HPA im Urin gesunder Erwachsener bei Normalkost

Die Hydroxyprolinausscheidung von 5 gesunden Erwachsenen im Alter von 23-44 Jahren wurde 14 Tage lang täglich aus dem 24-Std.-Urin ermittelt. Es handelte sich um drei männliche Personen im Alter von 23, 25 und 44 Jahren und um zwei weibliche, 23 und 24 Jahre alt.

2. Die HPA im Urin gesunder Erwachsener bei gelatinefreier Kost

Es wurde die HPA von 5 gesunden Erwachsenen, zwei männlichen und drei weiblichen Personen, bei einer gelatinefreien Diät bestimmt. An diesem Versuch nahmen mit einer Ausnahme dieselben Personen teil, deren HPA auch bei Normalkost ermittelt wurde.

Die Diät, die gelatinehaltige Nahrungsmittel, wie Fisch, Fleisch, Eiscreme usw., ausschloß, begann drei Tage vor dem ersten Urinsammeltag und wurde danach eine Woche lang beibehalten. Während dieser Zeit kontrollierten wir täglich die HPA im 24-Std.-Urin. Wir erhielten somit 12 HPA-Einzelwerte männlicher und 18 HPA-Einzelwerte weiblicher Personen.

3. Die Bestimmung der HPA im Urin von Tumorpatienten bei Bestrahlung

Bei den Patienten, deren HPA während einer Bestrahlungstherapie zu untersuchen war, handelte es sich um 9 Erwachsene mit Tumoren, die im Strahleninstitut der Universitätsklinik in Mainz eine Therapie mit ionisierenden Strahlen erhielten. Die HPA wurde aus dem täglich gesammelten 24-Std.-Urin bestimmt und setzte nur an solchen Tagen aus, an denen der Patient z.B. die Klinik verließ oder infolge anderer Schwierigkeiten (heftige Diarrhoen etc.) keinen Urin sammeln konnte. Die Patienten erhielten Normalkost. Die Tageswerte der HPA im 24-Std.-Urin der einzelnen Patienten wurden ebenfalls als Verlaufskurven aufgezeichnet. Eine Beurteilung dieser HPA-Verlaufskurven von Tumorpatienten während der Bestrahlung erfolgte dadurch, daß wir sie mit den von uns ermittelten Normalwerten der HPA bei Normalkost verglichen. (Er betrug für gesunde Erwachsene bei Normalkost $37,6 \text{ mg HP/24 Std} \pm 12,6$).

Wir untersuchten die HPA folgender Patienten:

7 Männer, darunter

2 Patienten mit Lymphogranulomatose, (dabei wurde die HPA des einen dieser beiden Patienten während beider Bestrahlungsserien bestimmt)

2 Patienten mit einem Ösophagus-Carcinom,

1 Patient, dem zuvor ein Hypophysenadenom operativ entfernt worden war,

1 Patient mit einem Hypernephrom,

1 Patient mit Blasenpapillomen mit Malignitätszeichen,

2 Frauen, beide mit einem Collum-Carcinom, Stad. III.

Patient Nr. 1: H.S., Lymphogranulomatose (Abb. 19)

a) 1. Bestrahlungsserie:

Bei dem Patienten H.S. handelte es sich um einen 23jährigen Mann, der seit April 1969 eine Zunahme seines Halsumfanges bemerkte und Schmerzen bei der Bewegung des linken Armes verspürte. Die histologische Prüfung des Befundes ergab Lymphogranulomatose der linken Halslymphknoten,

der beiderseitigen Supraclaviculargruben und einen Befall der linken Axilla. Das Skelett war röntgenologisch ohne pathologischen Befund, die Leber- und Milzzintigraphie war unauffällig.

Die Therapie bestand aus einer Telekobaltbestrahlung beider Halsseiten, sowie einer prophylaktischen Bestrahlung des Mediastineums. Rechts und links hatte das dorsale und ventrale Halsfeld eine Größe von 10 x 12 cm von ventral. Die Winkeleinstellung war 30° von dorsal nach cranial, sowie dorsal eine Abwinkelung von 5° nach lateral zur Schonung des Myelons. Die Bestrahlung des Mediastinums erfolgte über ein ventrales Mediastinalfeld von 11 x 14cm, sowie über ein rechtes und linkes dorsales Mediastinalfeld von 5 x 14cm und einer Winkelstellung von 20° nach medial. Der Fokus-Herd-Abstand betrug 50 cm. Bei der ersten Bestrahlungsserie (Abb. 19) wurden 27 Bestrahlungen zu je 150 μ R mit ^{60}Co verabreicht. Die Herddosis betrug 4050 μ R. Während der gesamten Bestrahlungstherapie wurde die HPA im 24-Std.-Urin des Patienten bestimmt. Der Patient erhielt, wie auch alle anderen Patienten, keine Diätvorschriften.

b) 2. Bestrahlungsserie des Patienten H.S.

Hierbei wurde ebenfalls eine Telekobalttherapie der beiden Axillen durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte über ein linkes und rechtes dorsales und ventrales Feld von 8 x 11 cm. Die Winkeleinstellung war für die ventralen Felder 10° nach lateral, für die dorsalen 15° nach medial. Die Therapie gliederte sich in 20 Einzelbestrahlungen zu je 200 μ R auf. Die Gesamtdosis betrug bei Abschluß der Therapie 2 000 μ R. Es wurden während der ersten 11 Tage dieser zweiten Bestrahlungsserie die HPA-Werte im Urin bestimmt.

Patient Nr. 2: D.H. Lymphogranulomatose (Abb. 21)

Bei dem Patienten D.H. handelte es sich um einen 32jährigen Mann mit einer Lymphogranulomatose, die primär an der linken Axilla auftrat und dort operativ entfernt wurde. Dann zeigte sich jedoch ein beiderseitiger supraclaviculärer Befund, sowie röntgenologisch sichtbare kirschgroße Lymphome im Bereich des rechten unteren Hilusgebietes.

Daraufhin wurde eine Telekobalttherapie mit einer Gesamtherddosis von 4050_{gr}R (27 Sitzungen zu je 150_{gr}R) durchgeführt. Der rechte Hilus und das Mediastinum wurden über ein ventrales Direktfeld und zwei dorsale Schrägfelder von einer rechten und linken Feldgröße von jeweils 10 x 12 cm bestrahlt. Ferner erfolgte eine Telekobaltbestrahlung beider Halsseiten und Supraclavicularregionen über zangenförmig von ventral und dorsal angesetzte Felder mit einer Größe von 8 x 12 cm. Die Bestimmung der HPA im 24-Std.-Urin begann vier Tage vor Bestrahlungsbeginn und endete einen Tag nach Beendigung der Strahlenapplikationen.

Patient Nr. 3: A.K., Ösophagus-Carcinom (Abb. 22)

Der Patient A.K., ein 83jähriger Mann, wurde aufgrund eines Ösophagus-Carcinoms, das sich 6 cm oberhalb der Cardia befand (histologisch: stellenweise epithelähnliches, überwiegend jedoch anaplastisches Carcinom der Speiseröhre) einer Rotationsbestrahlung der Cardia unter Tiefentherapiebedingungen (250 kV, 20 mA, 0,5 mm Cu) zugeführt. Die Herddosis betrug 6 000 R, sie wurde nach 30 Sitzungen zu je 200 R erreicht. Die Feldgröße betrug 4 x 14 cm. Röntgenologisch ergab sich kein Anhalt für Lungenmetastasen, auch das Leberszintigramm bot keinen Anhalt für Lebermetastasen.

Die HPA-Bestimmung begann drei Tage vor Bestrahlungsbeginn und endete mit der letzten Bestrahlung. Der Patient erhielt Normalkost.

Patient Nr. 4: Ch.S., Ösophagus-Carcinom (Abb. 23)

Der Patient Ch. S., ein 64jähriger Mann, erhielt wegen eines Ösophagus-Carcinoms eine Therapie mit konventioneller Röntgenbestrahlung. Sie war in 30 Sitzungen zu je 200_{gr}R unterteilt, so daß sich eine Gesamtdosis von 6000_{gr}R ergab. Leider liegen genaue Einzelheiten der Bestrahlungsbedingungen zur Zeit nicht vor.

Die HPA wurde während eines Zeitraumes von 31 Tagen bestimmt.

Patient Nr. 5: E.B., Collum-Carcinom, Stad. III (Abb. 24)

Die 37jährige Patientin E.B. litt an einem Collum-Carcinom im Stadium III. Es handelte sich dabei um ein histologisch gesichertes Plattenepithel-Carcinom. Der Tumor hatte sich auf das gesamte obere Scheidendrittel ausgedehnt. Beide Parametrien bis zur Beckenwand waren infiltriert, cystoskopisch wurde eine Vorwölbung des Blasenbodens sichtbar. Die Patientin wurde daher einer Homogenbestrahlung des kleinen Beckens mit ^{60}Co zugeführt. Die Gesamtdosis betrug 8 000 R. Die Bestrahlung erfolgte über je ein rechtes und ein linkes Bauch- und Gesäßfeld von der Feldgröße 7×14 cm unter der jeweiligen Winkelseinstellung von 45° nach medial bei einem Fokus-Herd-Abstand von 50 cm.

Unter der Bestrahlung klagte die Patientin häufig über Übelkeit, Brechreiz und Durchfall. Es trat unter der Therapie eine weitere Gewichtsabnahme von 5,5 kg auf. Noch vor Beendigung der Bestrahlung klagte die Patientin über Schmerzen im Bereich der beiden Darmbeine.

Die HPA-Bestimmung wurde 16 Tage lang durchgeführt. Sie begann zwei Tage vor der ersten Bestrahlung und endete nach der 12. Bestrahlung.

Patientin Nr. 6: A.N., Collum-Carcinom, Stad. III (Abb. 25)

Auch bei dieser Patientin, der 78jährigen A.N., handelte es sich um ein Collum-Carcinom im Stadium III. Histologisch wurde ebenfalls ein Plattenepithel-Carcinom festgestellt. Der gynäkologische Befund beschrieb eine Kraterbildung an der Portio mit Übergreifen auf das vordere Scheidengewölbe und einer Infiltration des linken Parametrium bis zur Beckenwand. Die Röntgenaufnahme des Thorax ergab keinen Anhalt für Lungenmetastasen.

Die Therapie wurde mit einer Telekobaltbestrahlung begonnen. Es wurden über je ein rechtes und ein linkes Bauch- und Gesäßfeld mit der Feldgröße 6×14 cm unter typischer divergierender Bestrahlung zur Aussparung der Beckenmitte auf das rechte Parametrium insgesamt 4 320 R (16×270 R), auf das linke eine Gesamtherddosis von 5 940 R (22×270 R) verabfolgt. Der Fokus-Herd-Abstand betrug 50 cm.

Die Patientin vertrug die Bestrahlung gut, obwohl es während dieser Therapie zu einer Gewichtsabnahme von 5 kg kam und zeitweise leichte Durchfälle auftraten.

Patient Nr. 7: A.H., mit Blasenpapillomen mit maligner Entartung (Abb. 26)

Der 70jährige Patient litt an ausgedehnten Blasenpapillomen mit Übergang zur Malignität, d.h. mit deutlicher Kernpolymorphie und Hyperchromasie. Er erhielt daher eine Telekobalttherapie mit einer Herddosis von insgesamt 8 000 r, die in 40 Einzelsitzungen mit jeweils 200 r unterteilt wurde. Die Bestrahlung wurde über einem ventralen und einem rechten und linken dorsalen Blasenfeld vorgenommen.

Die HPA-Bestimmung im Urin erfolgte vom Tag der 17. Bestrahlung bis zum Ende der Therapie.

Patient Nr. 8: H.K., Nachbestrahlung nach Operation eines Hypophysenadenoms (Abb. 27)

Bei dem 36jährigen Patienten wurde 6 Wochen nach der Operation eines mischzelligen Hypophysenadenoms, bei der dieses weitgehend entfernt wurde, eine Nachbestrahlung der Sellaregion vorgenommen. Sie erfolgte über zwei opponierenden Hypophysenfeldern mit der jeweiligen Feldgröße von 5 x 4 cm. Die Telekobaltbestrahlung wurde in 43 Sitzungen aufgliedert und begann mit einschleichenden Dosen von 3 x 50 r über 3 x 100 r bis zu einer Dosis von jeweils 150 r für die restlichen Einzelbestrahlungen. Die somit erreichte Gesamtdosis betrug 6 000 r.

Die HPA-Bestimmung begann einen Tag vor Bestrahlungsbeginn und wurde während des gesamten Bestrahlungszeitraumes durchgeführt. Der Patient erhielt dreimal wöchentlich 250 mg Testoviron-Depot und eine Substitutionstherapie mit Novothyral. Postoperativ stellte sich ein Diabetes insipidus ein.

Patient Nr. 9: H.K., Hypernephrom (Abb. 28)

Bei dem Patienten wurde die HPA-Bestimmung im 24-Std.-Urin bei normaler Kost drei Tage vor dem Einsetzen der Strahlentherapie begonnen und bis zum Tage der letzten Bestrahlung vorgenommen. Der 57jährige Patient erhielt aufgrund der Diagnose eines Hypernephroms (GRAWITZ-Tumor) eine Telekobalttherapie mit einer Gesamtdosis von 6000 R. Die Therapie wurde in 24 Einzelsitzungen von jeweils 250 R unterteilt. Bei diesem Patienten liegen nähere Angaben zu den Bestrahlungsbedingungen zur Zeit nicht vor.

IV. ERGEBNISSE DER DURCHGEFÜHRTEN BESTIMMUNGEN DER HYDROXYPROLINAUSSCHIEDUNGEN IM URIN

A TIERVERSUCHE

1. Einmalige und fraktionierte Ganzkörperbestrahlung

a) Ganzkörperbestrahlung mit 280 R

Um die Frage zu beantworten, ob eine Ganzkörperbestrahlung die Hydroxyprolinausscheidung im Urin beeinflußt, wurden, wie bereits beschrieben, Ratten einmal mit 280 R bestrahlt.

Nach einer GKB mit 280 R zeigt sich, daß die HPA im Rattenurin am ersten Tag nach der Bestrahlung deutlich unter dem Normalwert von 0,82 mg/24 Std. liegt. Doch wird bereits am 2. Tag nach der Bestrahlung der Normalwert wieder erreicht. Nach einer kurzen Nachschwankung innerhalb der normalen Schwankungsbreite zeigt sich am 4. Tag eine überschießende HP-Ausscheidung, die am 7. Tag ihr Maximum erreicht. Anschließend normalisieren sich die Werte wieder.

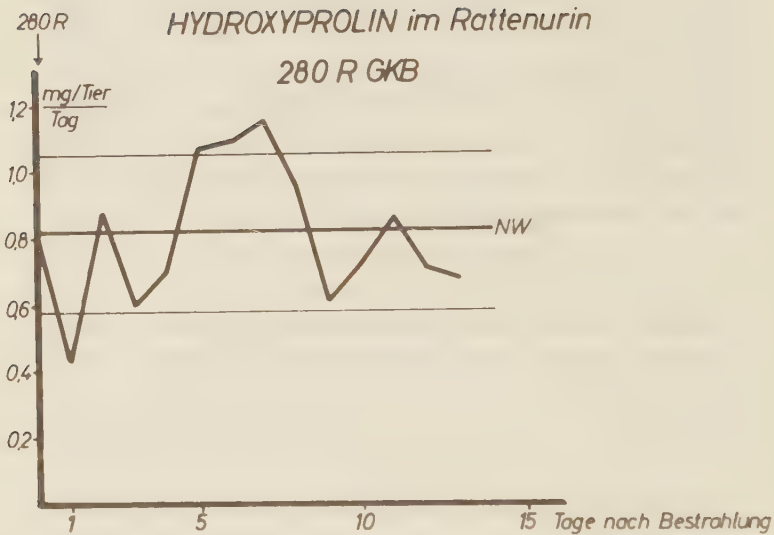


Abb. 1: Ganzkörperbestrahlung von Ratten mit 280 R

b) Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 20 x 15 R

Es war zu prüfen, wie sich eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit kleinen Dosen auf den Kollagenstoffwechsel der Ratte auswirkt. 20 Ratten wurden 20 Tage lang täglich mit 15 R bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug 300 R.

Kleine GKB-Dosen können bei täglicher Applikation den Kollagenstoffwechsel im Sinne einer Minderung der HPA beeinflussen. Die HPA im Urin ist zunächst über einen längeren Zeitraum hinweg erniedrigt als nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung. Hervorzuheben ist der nach dem 6. Bestrahlungstag auftretende Gipfel der HPA, der sein Maximum nach der 8. Bestrahlung erreicht. Nach einer weiteren Minderung der Ausscheidungswerte tendiert die HPA im Urin auf den Normalwert zu.

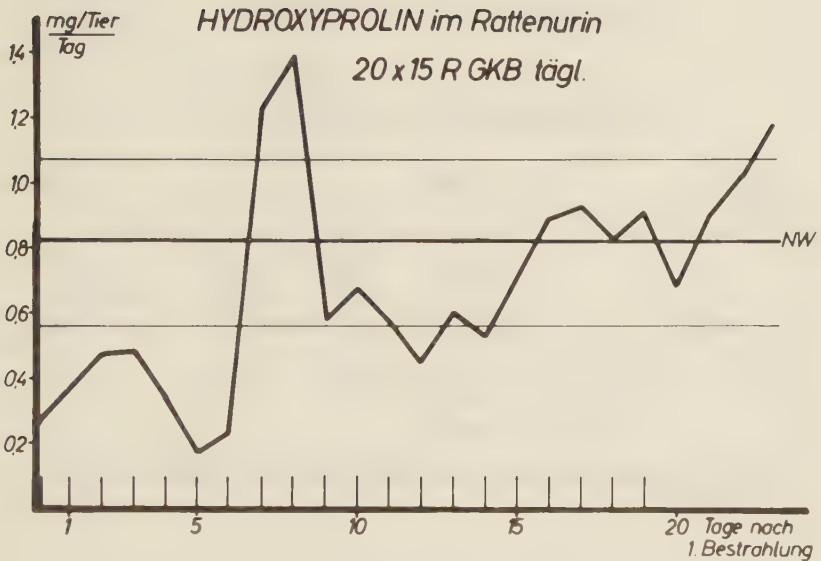


Abb. 2: Ganzkörperbestrahlung an 20 Tagen mit 15 R täglich

c) **Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 x 25 R**

Bei dem folgenden Versuch wurden die täglichen Einzeldosen höher gewählt.

24 Ratten erhielten täglich 25 R Ganzkörperbestrahlung. Der Bestrahlungszeitraum betrug 12 Tage. Die Gesamtdosis war wiederum 300 R.

Die erste Bestrahlung löst auch hier einen Abfall des HP-Ausscheidungswertes aus.

Die erneute Senkung der HPA nach der 3. Bestrahlung scheint einen Summationseffekt der verabfolgten Einzeldosen anzudeuten. Während bei der Verabfolgung von 15 R täglich das Minimum der HPA nach der 4. Bestrahlung auf der Kurve sichtbar wird, verursacht hier bereits die 3. Bestrahlung einen Abfall zum tiefsten Punkt der HPA-Kurve. Auch im weiteren Verlauf der Kurve bewirken die Einzeldosen immer wieder Senkungen der Ausscheidungswerte.

HYDROXYPROLIN im Rattenurin

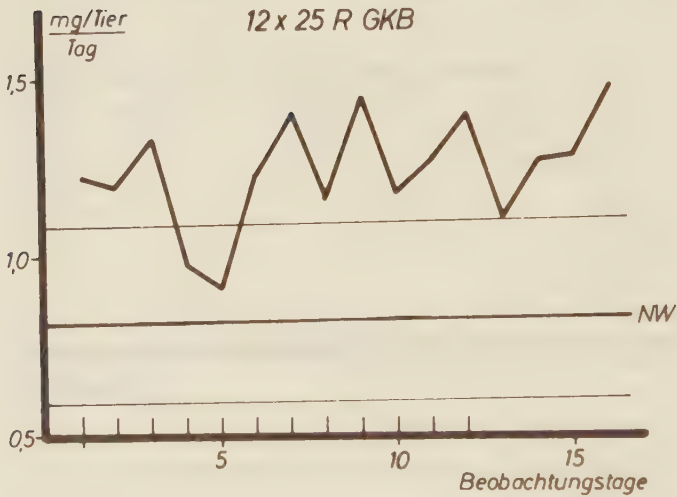


Abb. 3: Ganzkörperbestrahlung von Ratten an 12 Tagen mit 25 R täglich

Ein Vergleich der einzelnen Ganzkörperbestrahlungsversuche mit der gleichen Gesamtdosis läßt folgende Feststellungen zu (siehe Abb. 4):

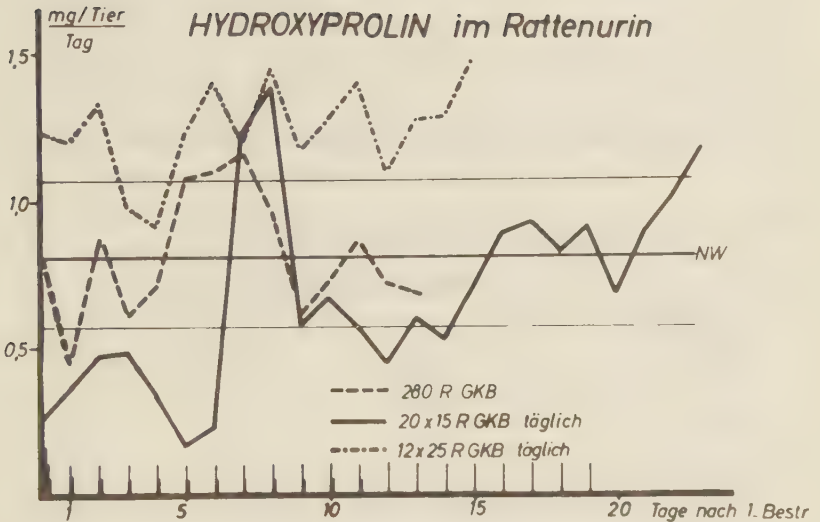


Abb. 4: Vergleich dreier Ausscheidungskurven von HPA im Rattenurin nach 1 x 280 R GKB und nach fraktionierter GKB mit 20 x 15 R und 12 x 25 R

- Sowohl einmalige als auch fraktionierte Ganzkörperbestrahlungen mit kleinen Dosen führen zu einer Verminderung der Hydroxyprolinausscheidungswerte im Urin von Ratten.
- Die anschließende Normalisierung der Werte erfolgt bei einmaliger Ganzkörperbestrahlung rascher, d.h. der Tierorganismus erholt sich bezüglich seines Kollagenstoffwechsels schneller nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung als bei täglicher Einwirkung kleiner Dosen.
- Die HPA der Ratte zeigt sowohl nach einmaliger als auch nach fraktionierter Ganzkörperbestrahlung im Anschluß an die unter a) beschriebene Senkung des Hydroxyprolins im Urin eine überschießende HPA am 4. oder am 5. Tag p.r.

2. Wachstum eines Transplantationstumors

Nach Transplantation eines Tumors (T_{58} Myelosarkom) wurde 15 Tage lang die HPA im Urin von 24 Ratten gemessen. Dabei war zu klären, wie sich das Tumorstadium auf den Kollagenstoffwechsel auswirkt, d.h., ob sich bereits in den ersten 15 Tagen nach der Transplantation Veränderungen der Hydroxyprolinausscheidung zeigen.

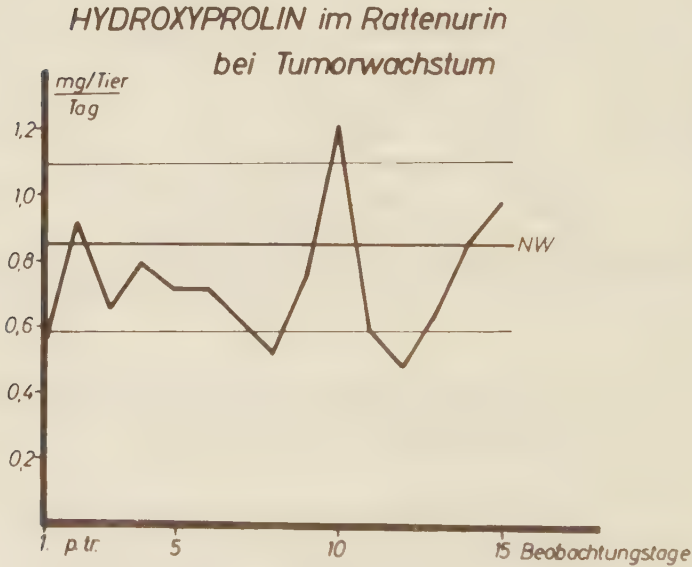


Abb. 5: Die HPA von 24 Ratten nach Transplantation eines Tumors

Der Verlauf der Kurven auf Abb. 5 zeigt, von einem Ausscheidungsgipfel am 10. Tag nach der Überimpfung abgesehen, keine Abweichungen von der normalen Schwankungsbreite um den Normalwert. Auch weicht der Mittelwert sämtlicher Ausscheidungswerte von Hydroxyprolin im Urin während dieser 15 Tage mit $0,78 \pm 0,32$ mg/24 Std. nicht wesentlich vom Normalwert gesunder Tiere ab ($NW 0,82 \pm 0,25$ mg/24 Std.). In den ersten 15 Tagen nach der Transplantation zeigen sich also keine Abweichungen der HPA

im Urin vom Normalwert. Dabei ist zu betonen, daß dies nur für diesen einen Transplantationstumor der Ratte zutrifft.

3. Einmalige und fraktionierte Teilkörperbestrahlung und Tumorwachstum

Bei den Teilkörperbestrahlungen wählten wir folgende Versuchsanordnungen:

- 24 Ratten mit Tumor erhielten eine einmalige Dosis von 1000 R.
- 24 Tumorratten erhielten eine tägliche TKB-Dosis von 250 R an vier aufeinanderfolgenden Tagen.
- 24 Tumorratten wurden ebenfalls mit einer Dosis von 250 R viermal teilkörperbestrahlt. Jedoch betrug der Abstand zwischen den einzelnen Bestrahlungen jeweils 4 Tage.

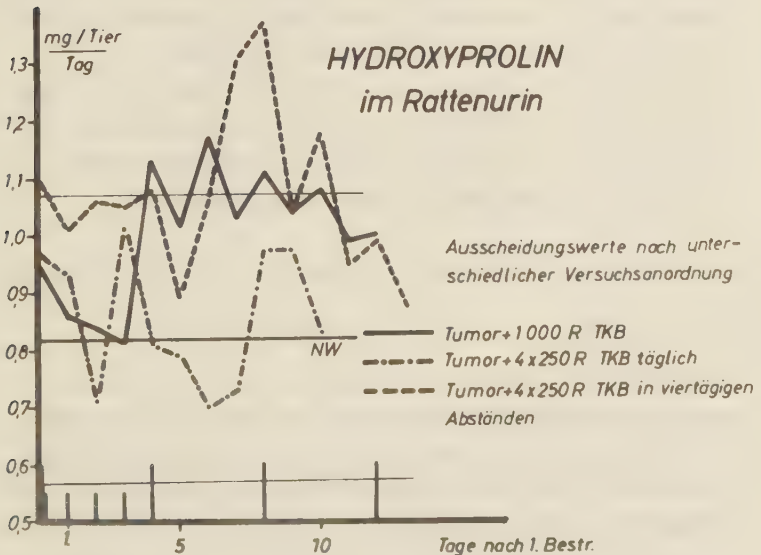


Abb. 6: Vergleich dreier Ausscheidungskurven von Hydroxyprolin im Rattenurin nach 1 x 1 000 R TKB auf Tumor T₅₈, 4 x 250 R TKB und 4 x 250 R TKB mit viertägigem Abstand

Bei dem Vergleich der drei Kurvenverläufe dieser Versuche läßt sich folgendes feststellen:

- a) Auch die Kombination von Teilkörperbestrahlung und Tumor verursacht eine Minderung der HPA-Werte im Rattenurin. Sie bewegt sich gerade noch im Normalbereich und ist nicht so stark wie nach Ganzkörperbestrahlung.
 - b) Die Teilkörperbestrahlung mit kleineren Einzeldosen, besonders die tägliche mit 250 R, vermag die HPA im Urin der Ratte stärker und länger zu senken als die einmalige TKB mit 1 000 R.
 - c) Bezüglich des variierten Zeitabstandes zwischen den einzelnen Bestrahlungen ist zu bemerken, daß die tägliche Bestrahlung mit 250 R an vier aufeinanderfolgenden Tagen die Hydroxyprolinausscheidung viel mehr beeinflußt als die TKB in viertägigen Abständen.
 - d) Auch bei den beiden Kurvenverläufen 4×250 R täglich und 4×250 R in viertägigem Abstand ist eine Parallelität in der Bildung eines Ausscheidungsgipfels am 5. oder 7. Tag nach der ersten Bestrahlung zu beobachten.
 - e) Da alle drei Kurven zumeist in der oberen Hälfte der normalen Schwankungsbreite verlaufen, ist anzunehmen, daß man bei Ratten mit einem Tumor, der älter als 15 Tage ist, bei der Beurteilung des Teilkörperbestrahlungseffektes von einer durch das Tumorstadium erhöhten HPA ausgehen muß.
4. Einmalige und mehrfache Applikationen eines Zytostatikums

a) Einmalige Gabe von Cyclophosphamid

Nach einmaliger i.p. Injektion von 20 mg Endoxan zeigt sich ein deutlicher Abfall der HPA-Werte im Urin dieser Ratten, der innerhalb des ersten Tages nach Substanzgabe auftritt. Diesem Abfall folgt ein rascher Wiederanstieg, wobei die Ausscheidungswerte des weiteren Kurvenverlaufs im unteren Bereich der Normalschwankung liegen (Abb. 7).

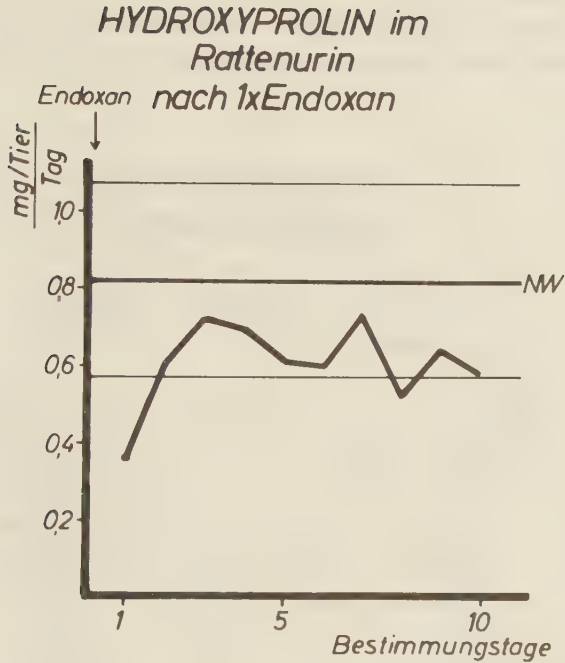


Abb. 7: Hydroxyprolinausscheidung im Rattenurin nach Gabe von Endoxan^R i.p.

b) Fünfmal Cyclophosphamid an 5 aufeinanderfolgenden Tagen

Eine ausgeprägte Senkung der HPA-Werte bewirken tägliche Endoxangaben. Man hat den Eindruck, daß jede einzelne Endoxangabe die HPA im Urin mindert. Die nach der 5. Injektion beobachtete Normalisierung der Werte ist nicht als echt zu bezeichnen, da sich das Allgemeinbefinden der überlebenden Ratten inzwischen so weit verschlechtert hatte, daß sie am folgenden Tag getötet werden mußten.

Bereits nach der 3. Endoxangabe fraßen die Tiere kaum noch, das Fell begann struppig und gelb zu werden und sich stellenweise zu lichten. Nach der 5. Substanzgabe war die Urinausscheidung pro Tier auf 3 ml gesunken. Der ausgeschiedene Urin war blutig gefärbt. Am 3. Tag nach der letzten Injektion waren insgesamt 9 Tiere von 24 Versuchstieren ad exitum gekommen (=37,5%).

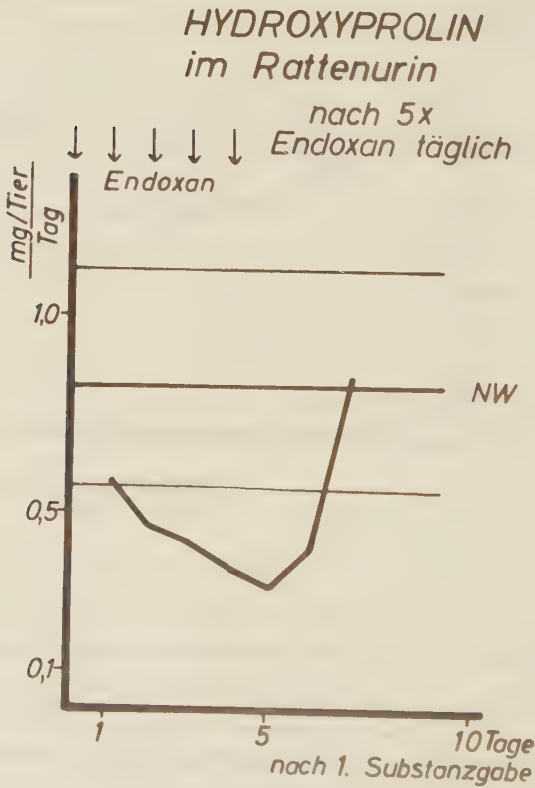


Abb. 8: Hydroxyprolinausscheidung im Rattenurin nach Cyclophosphamidgabe an 5 aufeinanderfolgenden Tagen

c) Vergleich der HPA nach GKB mit 280 R und der HPA nach einmaliger Cyclophosphamidgabe

Der Vergleich der Ausscheidungswerte von HP im Urin nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit denen nach einmaliger Cyclophosphamidgabe zeigt folgendes:

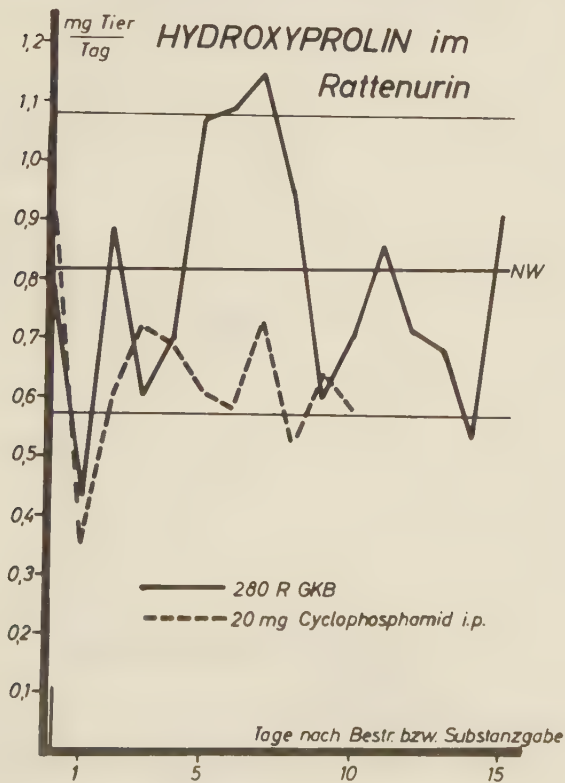


Abb. 9: Vergleich der HPA-Kurven von Ratten nach GKB mit 280 R und nach einmaliger Gabe von Cyclophosphamid

Endoxan bewirkt am 1. Tag nach Substanzgabe eine stärkere Senkung der HPA-Werte als die einmalige GKB mit 280 R (Versuch 1 a), Abb. 1). Bei der GKB mit 280 R finden wir einen Abfall der HPA im Urin um 0,37 mg/24 Std., bei der Endoxangabe (20 mg i.p.) dagegen um 0,57 mg HP/24 Std. Nach der Endoxangabe bleiben die Werte noch 10 Tage lang innerhalb des unteren normalen Schwankungsbereiches.

Ein Ausscheidungsgipfel, der sich nach der einmaligen GKB nach dem 4. Tage nach der Bestrahlung zeigt, bleibt nach der Endoxangabe aus.

5. Einmalige oder mehrmalige Applikation von verschiedenen Substanzen

a) Einmalige Gabe von Histamin

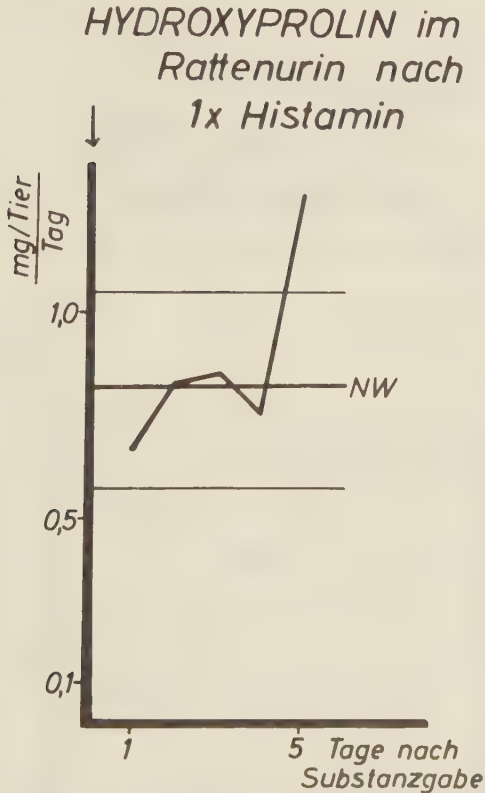


Abb. 10: Die HPA im Rattenurin nach einmaliger Gabe von Histamin

Bei den nun folgenden Versuchen wurde der Frage nachgegangen, ob verschiedene Substanzgaben die HPA im Urin der Ratte beeinflussen bzw. ob die Minderung der HPA nach Bestrahlung auch mit Hilfe von Substanzgaben imitiert werden kann.

Nach einmaliger Histamingabe von 30 mg i.p. sinkt die HPA von 24 Ratten geringgradig ab. Die HPA-Werte kehren bereits am 2. Tag nach der Substanzgabe zum Normalwert zurück. Am 5. Tag nach der Injektion ist ein deutlicher Anstieg über den oberen Normbereich hinaus zu verzeichnen.

b) Einmalige Gabe von Adrenalin

*HYDROXYPROLIN im
Rattenurin nach
1x Adrenalin*

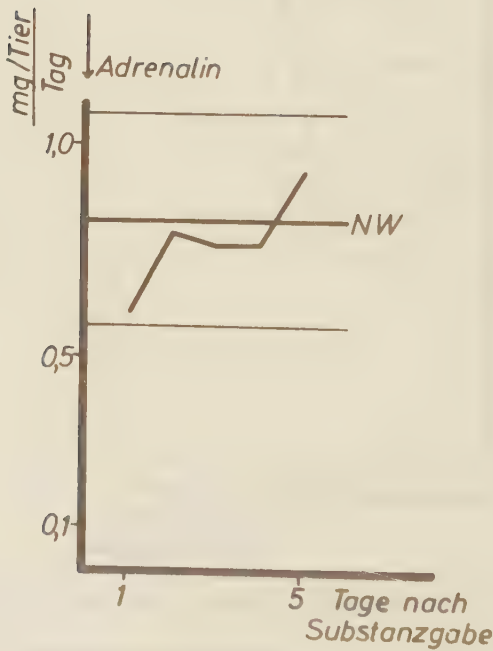


Abb. 11: Die HPA im Rattenurin nach einmaliger Gabe von Adrenalin

Nach einmaliger Adrenalingabe (0,05 mg i.p.) zeigt sich am 1. Tag p.i. ein geringgradiger Abfall des HPA-Wertes. Die Rückkehr zum Normalwert erfolgt rasch.

c) Einmalige Gabe von Desoxycorticosteron

Nach einmaliger Injektion von 16,6 mg des Mineralcorticoids Desoxycorticosteron stieg der Ausscheidungswert von HP im Rattenurin am 1. Tag p.i. geringfügig über die obere Grenze der Normalschwankung, fiel an den folgenden zwei Tagen zur unteren Normalgrenze ab und normalisierte sich anschließend.

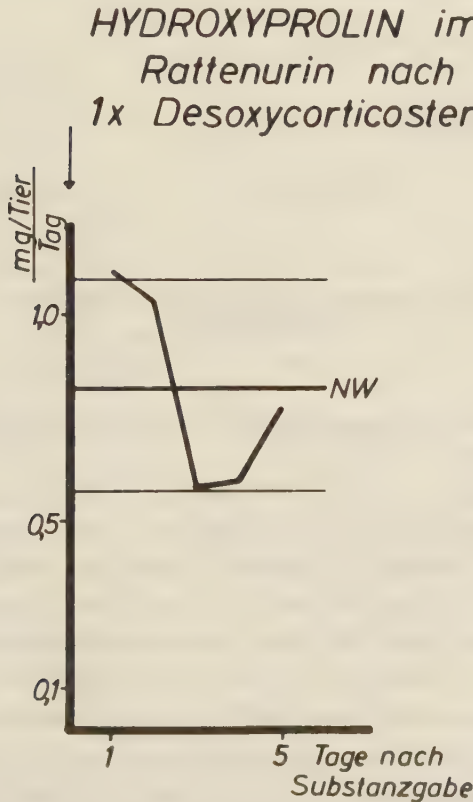


Abb. 12: Die Hydroxyprolinausscheidung im Rattenurin nach einmaliger Gabe von Desoxycorticosteron

d) Fünfmalige Gabe von Desoxycorticosteron

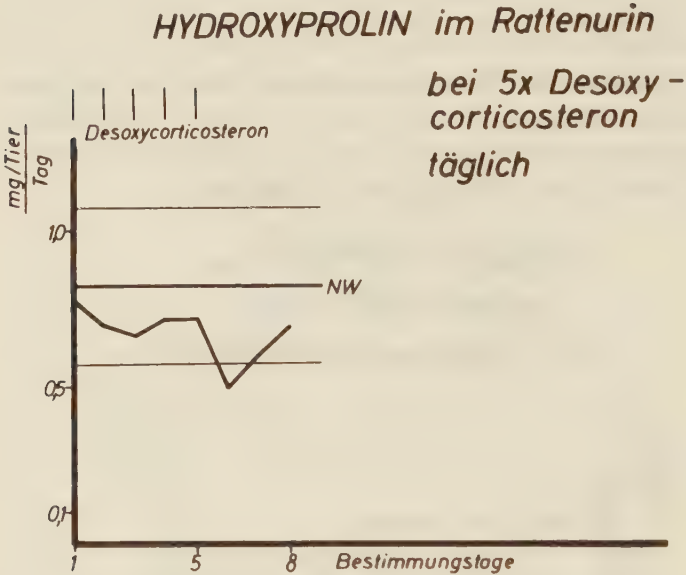


Abb. 13: Die Hydroxaprolinausscheidung im Rattenurin nach fünfmaliger Gabe von Desoxycorticosteron

Nach fünfmaliger Gabe von 16,6 mg Desoxycorticosteron an fünf aufeinanderfolgenden Tagen an ein Rattenkollektiv von 12 Tieren war im Gegensatz zur Kurve in Abb. 12 (einmalige Gabe von Desoxycorticosteron) nach der 1. Injektion kein Anstieg der HPA festzustellen, was darauf schließen läßt, daß es sich bei der in Abb. 12 genannten Schwankung nicht um einen echten Effekt handelt, verursacht durch die Desoxycorticosterongabe. Nach der 5. Substanzgabe ist eine Senkung der HPA-Werte zu verzeichnen. Dies ist möglicherweise als ein Summationseffekt zu werten, zumal Desoxycorticosteron als Depotpräparat in ölgiger Lösung gegeben wurde. Im Vergleich zu der einmaligen Mineralocorticoidgabe bewirkt die fünfmalige Gabe der gleichen Dosis keine weitere Änderung der HPA-Werte. Der Vergleich der drei Kurven in Abb. 14 führt

zu dem Ergebnis, daß sich Änderungen der HPA-Werte, wie sie nach der Strahlenapplikation auftreten, durch die alleinige Gabe der Substanzen nicht reproduzieren lassen. Die Veränderung der HPA-Werte nach Bestrahlung kann daher vermutlich nicht allein durch vermehrte Histamin- oder Mineralocorticoidausschüttung im Organismus ausgelöst werden.

HYDROXYPROLIN im Rattenurin nach Substanzgabe

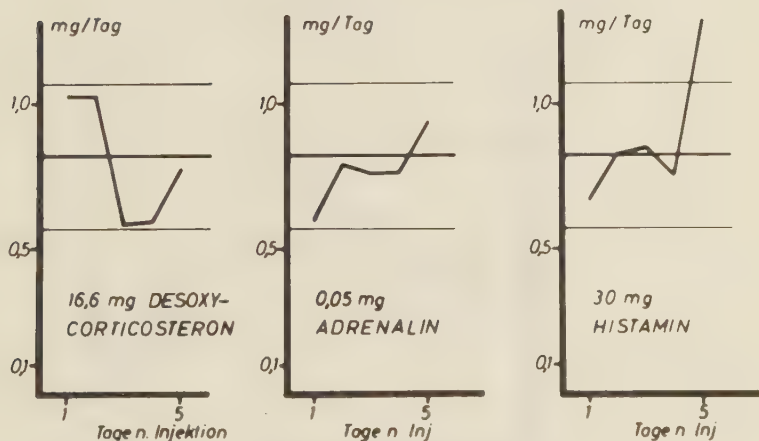


Abb. 14: Vergleich von drei Ausscheidungskurven nach jeweils einmaliger Substanzgabe (1x Histamin, 1x Adrenalin, 1x Desoxycorticosteron)

6. Kombination von Ganzkörperbestrahlung und Desoxycorticosteron

a) Einmalige Gabe von Desoxycorticosteron und GKB mit 280 R

Wirken GKB und das Mineralocorticoid kurz aufeinanderfolgend auf den Tierorganismus ein, bewirkt dies einen eindeutigen Abfall der Hydroxyprolinausscheidung im Urin der Ratten. Der Ausscheidungswert des nächsten Tages p.r. sank um 0,44 mg HP/24 Std.

Zwei Tage nach Injektion und Bestrahlung kehren die HPA-Werte in den Bereich der normalen Hydroxyprolinausscheidung zurück.

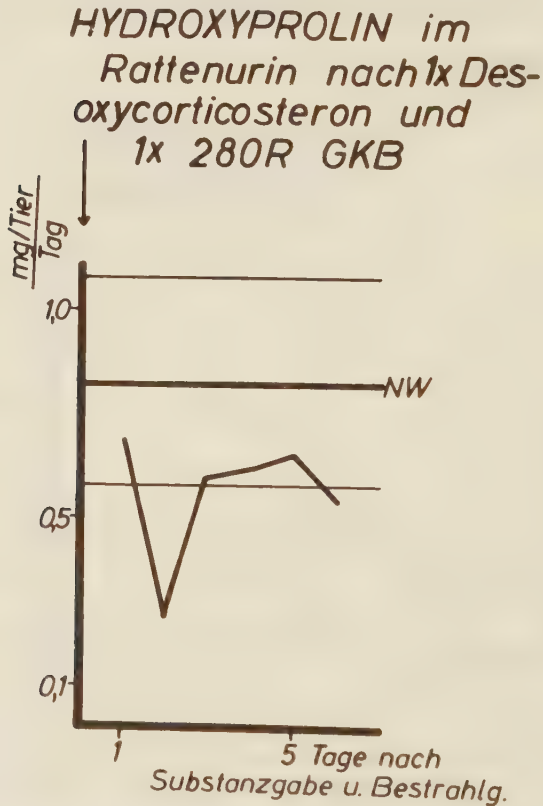


Abb. 15: Die Hydroxyprolinausscheidung im Rattenurin nach Gabe von Desoxycorticosteron und GKB 280 R

- b) Vergleich der Ergebnisse der HPA nach alleiniger GKB und nach GKB mit Desoxycorticosterongabe

Vergleicht man die HPA-Werte nach GKB mit 280 R mit jenem Experiment, bei dem eine GKB gleicher Dosis und eine einmalige Gabe von Desoxycorticosteron gleichzeitig

verabfolgt wurden, so ist zu bemerken, daß die HPA im Rattenurin am 1. Tag nach GKB mit 280 R und Desoxycorticosterongabe stärker vermindert ist (um 0,44 mg HP/24 Std.) als nach alleiniger GKB mit 280 R (Senkung um 0,37 mg HP/24 Std.). Eine Desoxycorticosterongabe vor der GKB hat eine stärkere Senkung der HPA-Werte des folgenden Tages bewirkt. Die rasche Rückkehr der Ausscheidungswerte zum Normbereich ist bei beiden Kurven parallel.

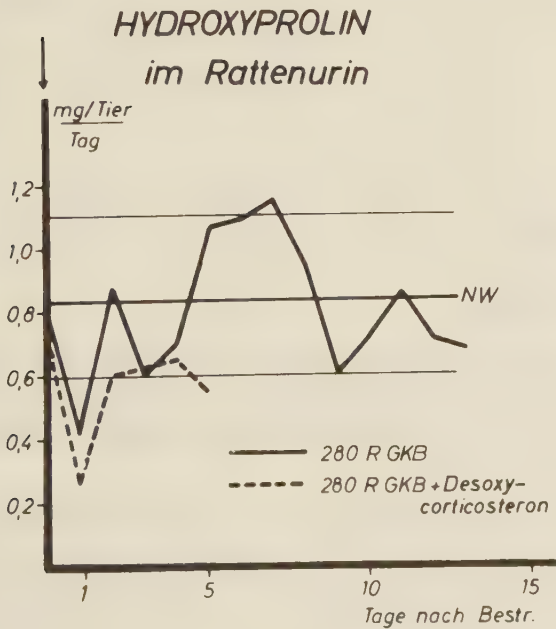


Abb. 16: Vergleich der HPA-Kurve von GKB von 280 R und Desoxycorticosterongabe mit der HPA-Kurve nach alleiniger GKB mit 280 R.

Allerdings scheint sich der Kollagenstoffwechsel nach alleiniger GKB schneller zu normalisieren als nach GKB und Desoxycorticosterongabe, da das Niveau der HPA-Werte nach der GKB mit vorheriger Substanzinjektion zumindest während der nachfolgenden fünf Tage deutlich niedriger bleibt.

B DIE HYDROXYPROLINAUSSCHIEDUNG IM URIN VON NORMALPERSONEN UND VON PATIENTEN MIT TUMOREN WÄHREND DER BESTRAHLUNG

Die Hydroxyprolinausscheidung im Urin gesunder Menschen ist abhängig vom Lebensalter und, nach Meinung mancher Autoren, auch von der in der Nahrung befindlichen Gelatinemenge. Die meisten Autoren, die die HPA im Urin des Menschen untersuchten, gaben ihren Patienten eine gelatinearme bis völlig gelatinefreie Kost. Diese Maßnahme begründen sie mit der Beobachtung, daß die HPA nach Normalkost höher war, und daß die Ausscheidungswerte der einzelnen Personen stärker differierten, als es nach der Einhaltung oben genannter Diät der Fall war (5, 31, 34, 58, 64, 69, 79, 101).

Da bei unseren Bestimmungen der HPA von Tumorpatienten diese Diät nicht einzuhalten war, erschien es zunächst notwendig, Verlaufskurven der HPA gesunder Personen mit und ohne Diät zu erstellen.

In Abb. 17 wird die Verlaufskurve der HPA-Mittelwerte von 5 Normalpersonen bei gelatinefreier Diät verglichen mit der Verlaufskurve der HPA-Mittelwerte von 5 Normalpersonen bei normaler Kost. Das Hydroxyprolin im Urin wurde täglich an sechs aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt.

Vergleicht man beide Kurven, so zeigt sich, daß die Schwankungen der HPA-Werte bei beiden Kurven in einem Bereich liegen. Da sich die Verlaufskurven mehrfach kreuzen, ist aus diesem Vergleich nicht zu schließen, daß das Niveau der Hydroxyprolinausscheidung im Urin normaler Erwachsener bei Vollkost über dem Niveau der Ausscheidungswerte von HP bei gelatinefreier Diät liegt.

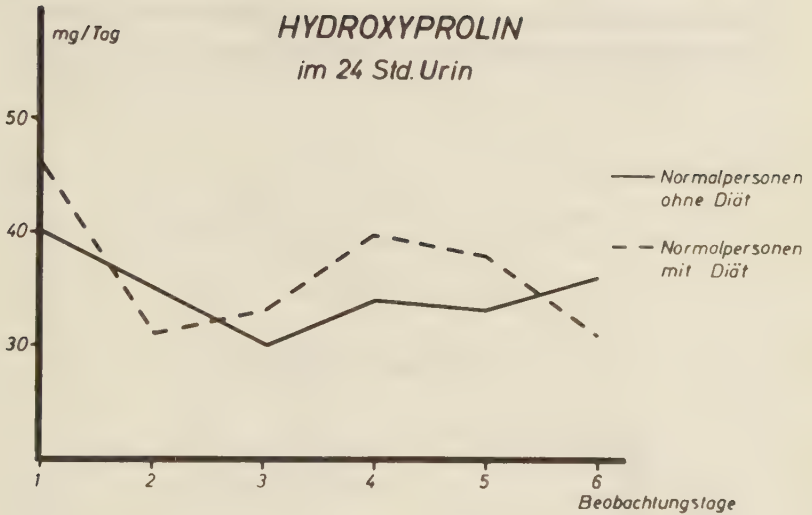


Abb. 17: Vergleich der HPA im Urin von 5 Normalpersonen mit und ohne Diät

Bei einer Erhöhung der Anzahl der Bestimmungstage von HP im Urin bei Normalkost ergibt sich jedoch, daß der Mittelwert Gesunder bei normaler Kost und auch seine Schwankungsbreite geringfügig höher liegen als bei streng gelatinefreier Diät:

HP mg/24 Std.		Ohne Diät	
Männl. 39 Best.		weibl. 33 Best.	männl. u. weibl. 72 Best.
MW = 40,64 ± 10,09		34,04 ± 14,39	37,6 ± 12,6
HP mg/24 Std.		Mit Diät	
Männl.: 12 Best.		weibl. 18 Best.	männl. u. weibl. 30 Best.
MW = 33,6 ± 8,32		36,2 ± 9,8	35,2 ± 9,2

Tab. 2: Mittelwerte von Einzelausscheidungen gesunder Erwachsener mit und ohne Diät

Daß der Mittelwert der HPA-Werte bei Normalkost bei Verlaufskontrollen nicht immer höher ist als der Mittelwert der HPA-Werte bei Diät zeigt sich bei einer unserer weiblichen Normalpersonen. Hier bringt der Vergleich von HPA-Werten bei normaler Ernährung mit jenen bei gelatinefreier Kost folgende Ergebnisse:

HYDROXYPROLIN *im 24-Std-Urin*

1 NORMALPERSON

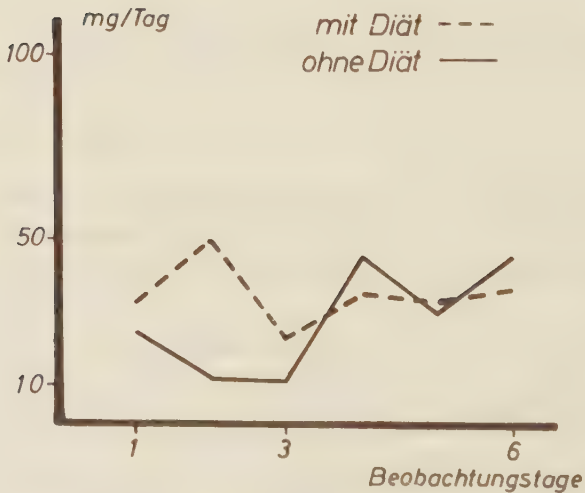


Abb. 18: Vergleich der HPA-Werte einer Normalperson mit und ohne Diät
(weibl., 23 Jahre)

Die Schwankungen der HP-Werte beider Kurven sind ungefähr gleich groß. Errechnet man jeweils den Mittelwert der HPA-Werte von 6 aufeinanderfolgenden Tagen, dann zeigt sich überraschenderweise, daß bei Verlaufskurven dieser Art der Mittelwert der HPA-Werte nach völlig gelatinefreier Diät sogar höher liegen kann als der Mittelwert bei Normalkost (Mittelwert bei Diät: 34,95; Mittelwert bei Vollkost: 28,08).

Tage	ohne Diät HPA mg/24 Std.	mit Diät HPA mg/24 Std.
1	23,6	32,2
2	12,3	48,8
3	12,15	22,8
4	45,3	35,0
5	30,0	32,5
6	45,1	36,4
Mittelwert :	28,08	34,95

Tab. 3: Ausscheidungswerte einer Normalperson mit und ohne Diät an jeweils 6 aufeinanderfolgenden Tagen

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß der Einfluß von Normalkost auf die HPA im Urin des Menschen nicht so ausgeprägt ist, daß die Einhaltung einer gelatinefreien Diät während der Hydroxyprolin-Ausscheidungsbestimmungen in jedem Fall zu fordern ist.

Daher wurden die Verlaufskurven der Ausscheidungswerte von Tumorkranken während der Bestrahlungstherapie mit den HPA-Werten normaler Gesunder bei Vollkost in Beziehung gesetzt.

Patient Nr. 1: H.S., 23 Jahre, Lymphogranulomatose

a) 1. Bestrahlungsreihe

Die Verlaufskurve der Ausscheidungswerte des Patienten H.S. zeigt, daß die HPA nach der ersten Bestrahlung mit 150 g R von einem hohen Anfangswert

(65,68 mg in 24 Std.) auf einen Wert von 43,1 mg HP in 24 Std. absinkt. Nach der zweiten Bestrahlung liegt die HPA tiefer als die untere Grenze der Schwankung des Normalwertes. Auffällig sind weiterhin ein tiefer Wert von 11,6 mg HP/24 Std. nach der 15. Bestrahlung mit bis dahin insgesamt 2 250 r R und ein Ausscheidungsgipfel von 84,8 mg HP/24 Std. nach der 21. Bestrahlung.

Es ist festzustellen, daß die ersten Bestrahlungen die HPA bis unter den unteren normalen Schwankungsbereich des Normalwertes senken.

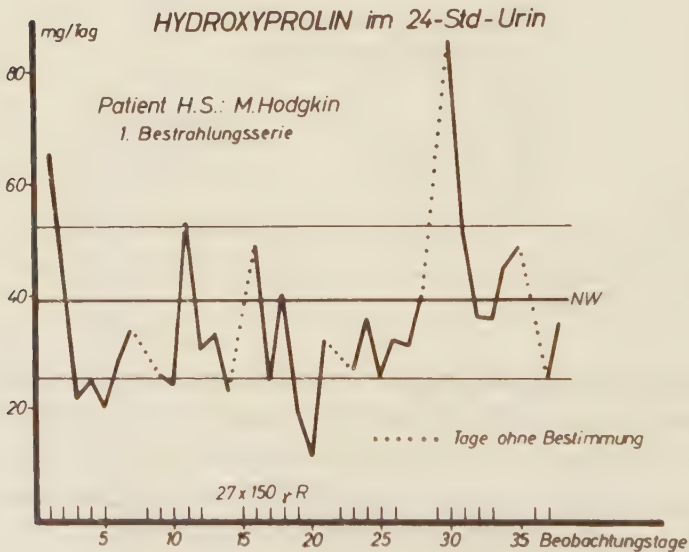


Abb. 19: Verlaufskurve der HPA von Patient Nr. 1, H.S., 23 Jahre, Lymphogranulomatose (1. Bestrahlungsserie 27 x 150 r R ^{60}Co ; HD 4050 r R)

b) 2. Bestrahlungsserie (Abb. 20)

Ein ähnliches Bild zeigen die HPA-Werte der ersten 11 Tage der zweiten Bestrahlungsserie des gleichen Patienten, vier Wochen nach Beendigung der ersten Bestrahlungsserie. Es zeigt sich hierbei kein Abfall des HPA-Wertes nach der ersten Bestrahlung mit 200 ~~g~~R, sondern der Wert steigt über den oberen Normalbereich der HPA bei Normal-kost an.

Auch hier zeigt sich ein Ausscheidungsgipfel um den 7. Tag nach Bestrahlungsbeginn (76,38 mg HP/24 Std.), wie bei Abb. 19.

Während das Maximum der HPA-Erhöhung bei der ersten Kurve (Abb. 19) in die Zeit der Bestrahlungen fällt, erscheint es hier in einer Bestrahlungspause am Wochenende.

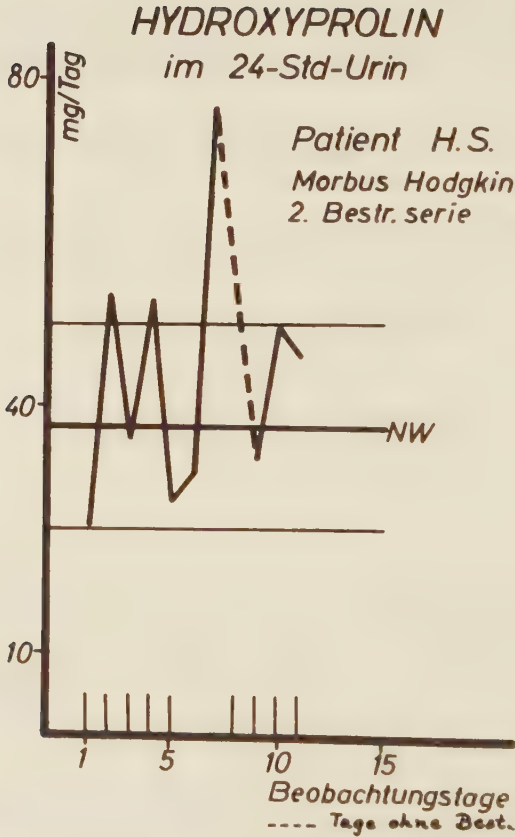


Abb. 20: Patient Nr. 1: H.S., 23 Jahre, Lymphogranulomatose
(2. Bestrahlungsserie: $2 \times 200 \text{ r}$ mit ^{60}Co ; HD 2000 r)

Patient Nr. 2: D.H., 32 Jahre, Lymphogranulomatose (Abb. 21)

Bei diesem Patienten bewirkt die erste Bestrahlung mit 150 μ R keinen Abfall der HPA. Es zeigen sich auch bei diesem Kurvenverlauf starke Schwankungen der HPA. Besonders auffällig ist, daß nach der 3. Bestrahlung die HPA um 50 mg/24 Std. absinkt.

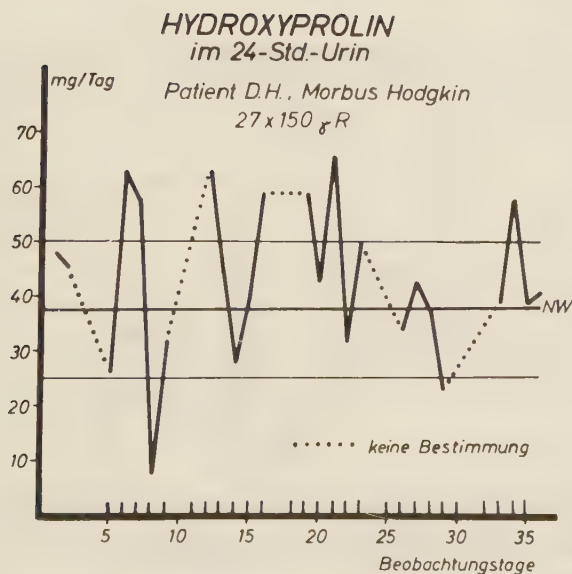


Abb. 21: Patient Nr. 2: D.H., 32 Jahre, Lymphogranulomatose (27 x 150 μ R mit ^{60}Co ; HD 4050 μ R)

Patient Nr. 3: A.K., 83 Jahre, Ösophagus-Carcinom (Abb. 22)

Die Abb. 22 zeigt, daß die Höhe der Ausscheidungswerte von Hydroxyprolin im Urin des Patienten A.K. differieren, sodaß Unterschiede dieser Größenordnung nicht im Bereich physiologischer Schwankungen beobachtet werden können. Das Alter des Patienten betrug 83 Jahre, und da die HPA im Alter von 83 Jahren unter den Werten

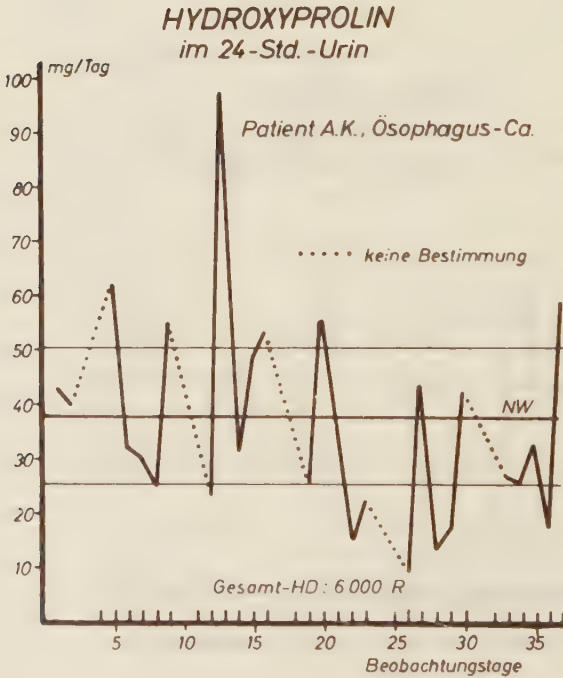


Abb. 22: Patient Nr. 3: A.K., 83 Jahre, Ösophagus-Carcinom, 3 x 200 R
(HD 6 000 R)

von 20-70jährigen liegt (55), sind Ausscheidungsgipfel bis zu 97 mg HP/ 24 Std. (Abb. 22, 13. Tag) als pathologisch anzusehen. Auffällig ist der Zeitpunkt dieses HPA-Anstiegs am 10. Tag nach Bestrahlungsbeginn, da bei der folgenden Kurve eines Patienten mit ebenfalls einem Ösophagus-Ca. ein ähnliches Ereignis zu vergleichbarem Zeitpunkt stattfindet (Abb. 23).

Patient Nr. 4: Ch.S., 64 Jahre, Ösophagus-Carcinom

Bei diesem Patienten folgt, wie die Kurve der Abb. 23 zeigt, auf die 1. Bestrahlung ein Abfall der HPA von 38,9 bis auf 8,7 mg HP/24 Std. Dieser Abfall um 30,2 mg wurde durch die 1. Bestrahlung verursacht.

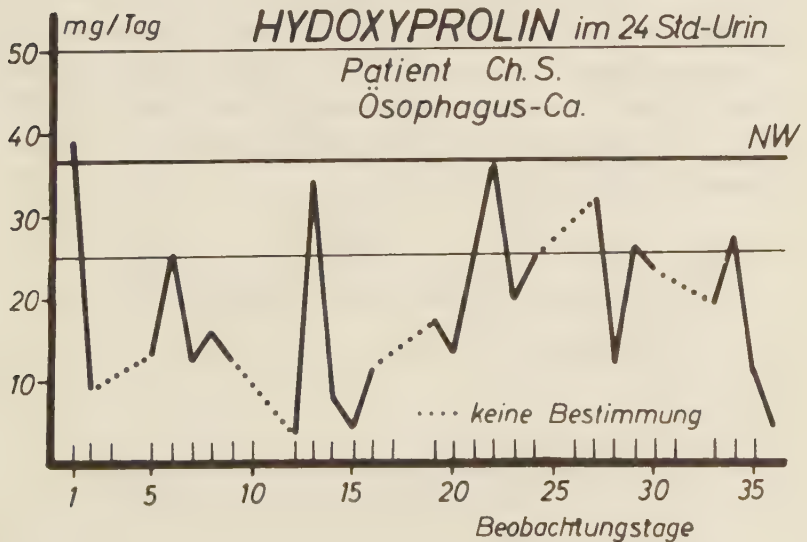


Abb. 23: Patient Nr. 4, Ch. S., 64 Jahre, Ösophagus-Carcinom,
30 x 200 R, HD 6000 R

Im Gegensatz zur Verlaufskurve des 83jährigen Patienten (Abb. 22) liegt bei diesem erst 64jährigen Mann mit gleicher Erkrankung und gleicher Bestrahlungsdosis die weitest aus größte Zahl der Ausscheidungswerte unterhalb der unteren Grenze der normalen Schwankung bei beliebiger Kost. Vergleicht man die Lebensalter, so wäre ein umgekehrtes Ergebnis eher zu erwarten gewesen.

Doch ähnlich dem Kurvenverlauf der Abb. 22 erfolgt auch bei diesem Patienten am 13. Tag nach dem Bestrahlungsbeginn eine Erhöhung der HPA bei vorher gesenktem Niveau der Ausscheidungswerte von Hydroxyprolin.

Patient Nr. 5: E.B., 37 Jahre, Collum-Carcinom, Stadium III (Abb. 24)

Die Patientin zeigt bereits an drei Tagen vor Bestrahlungsbeginn (Abb. 24) und damit vor Bestrahlungseinwirkung große Schwankungen bezüglich ihrer HPA-Werte im Urin. Nach der 1. Bestrahlung mit 270 R sinkt die HPA um 42,8 mg. Dieser Abfall ist so deutlich, daß man die Bestrahlung als Ursache dafür in Betracht ziehen kann, zumal die Werte im weiteren Kurvenverlauf nach Beginn der Bestrahlungstherapie mehrere Tage lang deutlich gesenkt sind. In Übereinstimmung mit den Kurven der Abb. 20, Abb. 22 und Abb. 23 zeigt sich am 13. Tag nach Bestrahlungsbeginn ein Ausscheidungsgipfel mit 95,9 mg HP im 24-Std.-Urin.

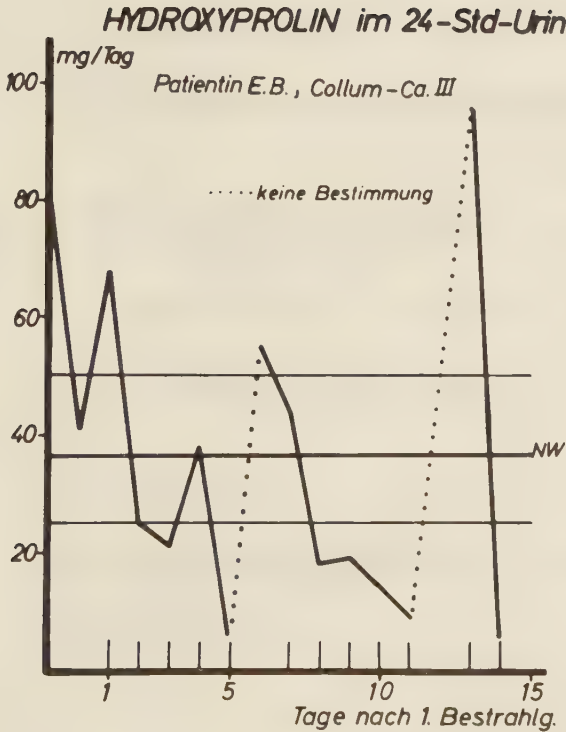


Abb. 24: Patient Nr. 5: E.B., 37 Jahre, Collum-Ca. III, Telekobalt
8000 ♂ R GHD, 270 ♂ R pro Einzelsitzung

Patient Nr. 6: A.N., 78 Jahre, Collum-Carcinom, Stadium III (Abb. 25)

Auch die Verlaufskurve dieser Patientin (Abb. 25) zeigt einen geringen Abfall der HPA nach der 1. Lokalbestrahlung. Ansonsten erscheint der Kurvenverlauf unbeeinflusst.

Nach dem Beginn der Bestrahlungstherapie befindet sich die Mehrzahl der Ausscheidungs-

HYDROXYPROLIN im 24-Std.-Urin

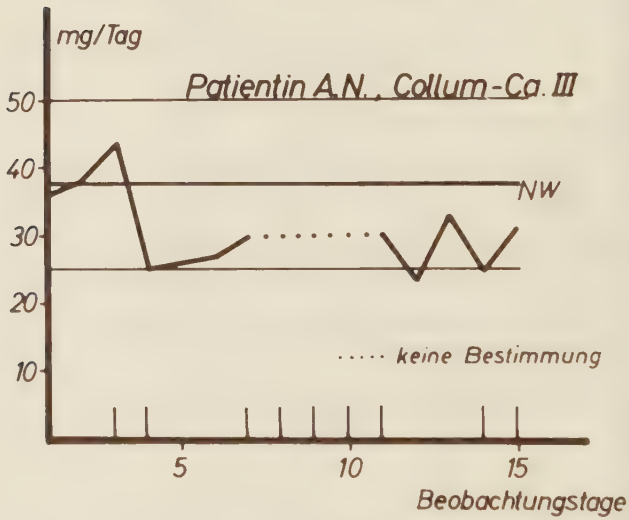


Abb. 25: Patientin Nr.6: A.N., 78 Jahre, Collum-Carcinom III,
9 x 270 γ R mit ^{60}Co

werte für Hydroxyprolin an der unteren Grenze des Normalbereiches für 20-70jährige, wie das bei dem Alter der Patientin (78 Jahre) zu erwarten war.

Patient Nr. 7: A.H., 70 Jahre, mit ausgedehnten Blasenpapillomen mit maligner Entartung (Abb. 26)

HYDROXYPROLIN im 24-Std-Urin

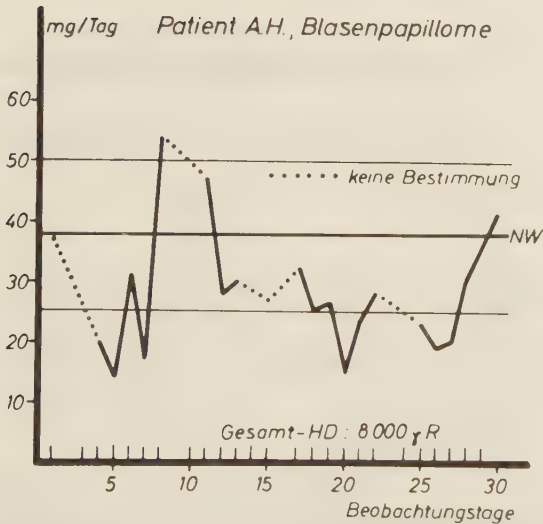


Abb. 26: Patient Nr. 7, A.H. 70 Jahre, Blasenpapillome, 40 x 200 γ R, GHD 8000 γ R. (Beginn der HPA-Bestimmung am 17. Tag der Bestrahlung)

Die Kurve zeigt die HPA im Urin des 70jährigen Patienten (Abb. 26) während der zweiten Hälfte der Bestrahlungstherapie. Daher ist es nicht möglich zu beurteilen, ob die erste Bestrahlung hier ebenfalls eine Minderung der HPA des folgenden Tages bewirkte. Betrachtet man jedoch die Ausscheidungsgipfel zwischen der 23. und der 25. Bestrahlung bei sonst niedrigen HP-Ausscheidungswerten, so ist man geneigt, unter Einbeziehung der bisher beschriebenen Kurvenverläufe, diese gemeinsamen Ausscheidungsgipfel am 13. und 23. Tag der Bestrahlung, bei fast allen Kurvenverläufen sichtbar, auf die Einwirkung ionisierender Strahlen zurückzuführen.

Patient Nr. 8: H.K., 36 Jahre, nach Operation eines Hypophysenadenoms bei der Nachbestrahlung (Abb. 27)

HYDROXYPROLIN im 24-Std.-Urin

Patient HK., Zustand nach Op Hypophysenadenom

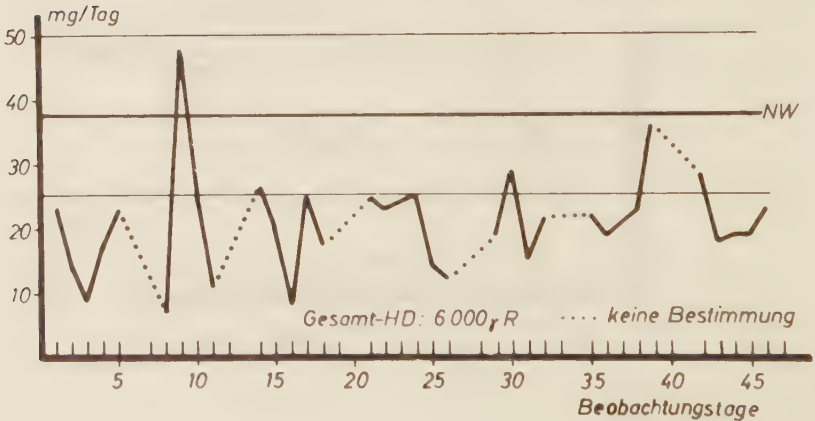


Abb. 27: Patient Nr. 8: H.K., 36 Jahre, nach Operation eines Hypophysenadenoms, Nachbestrahlung mit ^{60}Co ; GHD 6 000 r R

Auch bei diesem Patienten zeigt sich nach der ersten Bestrahlung ein Abfall der HPA im Urin des nächsten Tages. Der höchste Punkt der Kurve wird hier am 9. Tag nach der Erstbestrahlung erreicht. Selbst wenn man von früheren Beobachtungen ausgehend voraussetzt, daß eine Strahlentherapie die Ausscheidungswerte von HP im Urin senkt, zeigt sich an der Ausscheidungskurve dieses Patienten ein niedriger Verlauf der HP-Konzentrationen im Urin. Die Mehrzahl der Werte liegt bei diesem Patienten um mehr als 10 mg HP/24 Std. niedriger als die untere Grenze der Normalwerte, wie die Kurve der Abb. 27 und die im Anhang befindliche Tabelle der Einzelwerte zeigen.

Patient Nr. 9: H.K., 57 Jahre, Hypernephrom (Abb. 28)

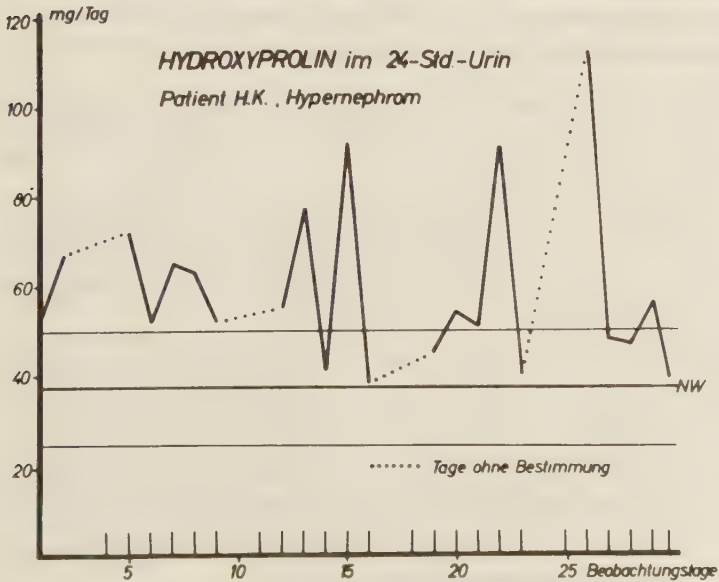


Abb. 28: Patient Nr. 9, H.K., 57 Jahre, Hypernephrom Telekobalttherapie mit GHD 6 000 μ R

Bei der Betrachtung dieser Verlaufskurve von HPA-Werten im 24-Std.-Urin fällt auf, daß die HP-Konzentrationen im Urin an den meisten Tagen weit über den oberen Normalbereich hinausragen. Weiterhin ist bemerkenswert, daß sich ein hoher Wert von über 90 mg HP/24 Std. am 11. Tag der Bestrahlung ausweist. (Vgl. auch Abb. 20, Abb. 22, Abb. 23, Abb. 24) Zwei weitere Gipfel der Hydroxyprolinausscheidung im Urin sind bei diesem Patienten am 18. und am 22. Tag nach der ersten Bestrahlung zu finden. Zum letzten Höhepunkt der HPA dieser Kurve ist zu bemerken, daß der Wert am 25. Tag 112 mg HP im 24-Std.-Urin beträgt.

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Nach Auswertung der Ergebnisse unserer Tierversuche und Patientenkurven bezüglich der Hydroxyprolinausscheidung im Urin sind einige bei Mensch und Tier auffallende Beobachtungen festzuhalten:

1. Ionisierende Strahlen beeinflussen den Kollagenstoffwechsel des menschlichen und tierischen Organismus. Dies zeigt sich an einer veränderten Hydroxyprolinausscheidung im Urin:
 - a) Sowohl Ganz- und Teilkörperbestrahlungen der Ratte als auch Teilkörperbestrahlungen unserer Patienten bewirken eine Minderung der HPA-Werte im Urin. Dies gilt vor allem für den HP-Wert nach der ersten Bestrahlung (Vgl. Abb. 1,2,3,6,20,21,23,24,25,27).
 - b) Es ist ein Anstieg des Hydroxyprolins im Urin des Menschen und beim Tier festzustellen, der einige Tage nach der ersten Bestrahlung auftritt (zwischen dem 7.-10. Tag p.r.) (Vgl. Abb. 1,2,6,20,22,23,24,28)
 - c) Die Fraktionierung von Ganz- bzw. Teilkörperbestrahlung bewirkt bei Ratten eine länger anhaltende Minderung der HPA im Urin, d.h. die HP-Werte kehren langsamer zum Normalwert zurück als nach einmaliger Gabe der Gesamtdosis (Vgl. Abb. 2,4,6).
2. Alleinige Substanzgaben, wie Histamin, Adrenalin und Desoxycorticosteron können die HPA im Rattenurin nicht im gleichen Maße verändern wie ionisierende Strahlen.

3. Wenn man Desoxycorticosteron vor einer Ganzkörperbestrahlung verabreicht, ist die HPA im Urin dieser Ratten am nächsten Tag stärker vermindert als nach alleiniger Bestrahlung mit der gleichen Dosis.

Dazu ist auszuführen, daß die Ergebnisse der hier beschriebenen Patientenkurven die Beobachtungen von GERBER und Mitarbeiter bestätigen, die - allerdings nach Ganzkörperbestrahlungen von Menschen nach Reaktorunfällen - eine Erniedrigung des freien HP im Urin beschreiben (24). KATZ und HASTERLIK scheinen bei ihren Beobachtungen einer erhöhten Urinkonzentration von HP nach Strahlenunfällen (38) jenen Zeitpunkt der erhöhten HPA getroffen zu haben, die, wie unsere Ergebnisse zeigen, einige Tage nach der anfänglichen HPA-Verminderung auf die Bestrahlung folgt. Wenn HEMPELMANN über erhöhte HP-Werte im Urin in den ersten 48 Stunden nach der Strahlenexposition berichtet, (30) so zeigen die oben beschriebenen Ganzkörperbestrahlungsversuche dieser Arbeit, daß der Einwand STREFFER's hierzu wohl zutreffen mag, der die HP-Bestimmungen, die HEMPELMANN durchführen ließ, als ungenau erachtet, zumal die Aminosäureanalysen ausschließlich papierchromatographisch erfolgten (92). Die Beobachtungen der HPA im Rattenurin bei unseren Versuchen mit Ganz- und Teilkörperbestrahlungen bestätigen die Ergebnisse von LADNER, DIETHELM und DEYHLE (54). Auch bei diesen Autoren waren nach wiederholter GKB von Ratten (50 R) die HP-Werte nach der Strahlenapplikation jedesmal erniedrigt. Bei einem weiteren GKB-Versuch (400 R) mit Ratten beschreiben LADNER und DIETHELM ebenfalls einen Abfall der HPA im Urin zwischen dem 1. und 3. Tag p.r. und einen hohen HP-Wert zwischen dem 6. und 9. Tag p.r. Bei ihren Versuchen zeigte sich die gleiche Wirkung von fraktionierter TKB wie auch in unseren Versuchen die wir mit anderen Dosierungen und anderen zeitlichen Abständen zwischen den einzelnen Bestrahlungen durchführten. Auch bei ihren Versuchstieren bewirkte die Fraktionierung einer Lokalbestrahlung, daß die HP-Werte langsamer zu den Ausgangswerten zurückkehrten als nach einmaliger TKB mit der Gesamtdosis (53).

Versucht man, die Ursachen, einmal der Verminderung der HPA nach Bestrahlung und zum anderen des HP-Anstiegs zu ermitteln, so ist, im Anschluß an die einführenden Bemerkungen dieser Arbeit über Kollagensynthese und -abbau anzufügen:

Die Erniedrigung der HPA im Urin kann durch eine Verminderung der Kollagensynthese, des Kollagenabbaus oder beider Vorgänge zustande kommen. Der Ausscheidungsgipfel wäre demnach mit gesteigerten Vorgängen dieser Art zu erklären. Zu beachten ist, daß der Organismus, in unserem Fall der Kollagenstoffwechsel schnell auf Bestrahlungen oder auch auf Zytostatikagaben (siehe spätere Ausführungen) reagiert. Der erste Abfall der HPA im Urin zeigt sich meist schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Strahlen- bzw. Cyclophosphamideinwirkung. Dies ist zu erklären, wenn man bedenkt, daß die meisten Autoren eine Veränderung der HPA im Urin hauptsächlich auf Vorgänge im Knochenskollagenstoffwechsel zurückführen (11,49,55,75,84). Da 40% des gesamten Kollagens im Knochensystem enthalten sind, dessen Kollagenstoffwechsel eine große Aktivität aufweist, kann jede Störung der physiologischen Vorgänge im Knochen in kurzer Zeit die HPA im Urin verändern. Dazu ist hier noch zu bemerken, daß dies für die HPA-Bestimmung bei verschiedenen Krankheitsbildern zutreffen mag und bestätigt wird durch die Tatsache, daß die HPA bei Hauterkrankungen und selbst bei Kollagenosen im Bereich der Norm liegen kann. Inwieweit jedoch der Knochen allein für die Vorgänge nach der Einwirkung ionisierender Strahlen verantwortlich zu machen ist, kann hier nicht entschieden werden. Besonders bei den Reaktionen des Kollagenstoffwechsels auf eine Ganzkörperbestrahlung wäre es denkbar, daß hierbei auch das Hautkollagen beteiligt ist.

Da die Antwort des Kollagenstoffwechsels auf Bestrahlung als biphasische Reaktion abläuft (anfängliche Senkung der HPA im Urin und nach einigen Tagen "sprunghafter" Anstieg), ist zu untersuchen, ob diese Vorgänge dem Ablauf eines Strahlensyndroms zuzuordnen sind (das BINHAMMER für das Ergebnis eines Stresszustandes hält (3)). Falls man dies bejaht, hätte man eine Antwort z.B. auf die Frage, wieso die HPA im Urin von einer Teilkörperbestrahlung in gleicher Weise beeinflusst wird wie von einer Ganzkörperbestrahlung. KROKOWSKI ist der Meinung, daß auch örtliche Bestrahlung zu einer Fernwirkung auf die Nebenniere führt, die mit einer vermehrten Hormonausschüttung reagiert (52). Ebenso führt LORENZ den Abfall der Lymphozyten in den ersten Stunden nach lokaler Bestrahlung auf eine schlagartige Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen zurück (61). Abgesehen von physiologischen Nebennierenaktivitätsschwankungen innerhalb von 24 Stunden (23, 63), findet nach Teil- und besonders nach Ganzkörperbestrahlung eine Steigerung der Nebennierenaktivität statt, die von der Bestrahlungs-

dosis abhängig ist. Dies ist von verschiedenen Autoren bewiesen worden (1,4,22,35, 50,102): Ein bis zwei Stunden (bei FLEMMING fünf Minuten) nach der Bestrahlung, meist GKB mit einer LD_{50-100} bzw. mit supraletalen Dosen (1300 R) zeigt sich bei Ratten mit steigender Dosis eine zunehmende Gewebsaktivität der Nebennieren, die eine Corticoidhypersekretion bewirkt. Es tritt jedoch eine Normalisierung innerhalb von 24 Stunden ein. Mit der zunehmenden Entwicklung der Strahlenkrankheit zeigt sich eine zweite Phase der stufenweisen Steigerung der Corticoidsekretion bis zur Hypersekretion, die sich ante finem nochmals steigert oder von einer Normalisierung gefolgt ist. FLEMMING bezeichnet den ersten Anstieg, fünf Minuten p.r., als "neuralen Corticosteroidanstieg". Er hält ihn ebenfalls für das Ergebnis eines Stresszustandes. Den zweiten Anstieg, der sein Maximum am dritten Tag p.r. hat, nennt er den "intestinalen Corticosteroidanstieg" (22). Wenn man meint, daß Vorgänge dieser Art die Ursache sind für die von uns beobachtete anfängliche Senkung und dann erfolgende rasche Steigerung der HPA im Urin nach Bestrahlung, dann muß man sich fragen, ob auch nach Stresszuständen anderer Genese (z.B. Geburt, Operation) die HPA im Urin ebenfalls verändert wurde und auf welche Weise dies zustande kam. SMITH z.B. beschreibt eine erniedrigte HPA im Urin aller Neugeborenen kurz nach der Geburt. Er bezeichnet diese HPA-Senkung als direkte Folge des Geburtsstress¹, da, wie gesagt, diese HPA-Senkung auch bei Frühgeburten verschiedenen Grades zu beobachten war, bei denen die Geburt in Phasen intensivsten Kollagenstoffwechsels fiel und somit nicht mit der Wachstumsabnahme im letzten Teil des intrauterinen Lebens reifer Neugeborener zu begründen ist (86). Dies stimmt mit unserer Beobachtung einer HPA-Minderung kurz nach Bestrahlung überein, wenn man die Bestrahlung als Stressor werten will. DANELATSOS hingegen berichtet von einer Erhöhung der HPA im Urin reifer Neugeborener vom 1. bis zum 15. Lebenstag (12).

Daß die HPA im Urin des Menschen nach Operationsstress erhöht ist, wurde in der Einleitung dieser Arbeit bereits erwähnt. PEREYRA begründet seine diesbezüglichen Ergebnisse damit, daß ein Stresszustand zu einem erhöhten Proteinkatabolismus führt, an dem das Kollagenprotein teilnimmt (69). Auffällig ist, daß PEREYRA diese Erhöhung der HPA im Urin seiner Patienten am 8. Tag nach der Operation feststellt. Das ist der Zeitpunkt an dem auch wir, jedoch nach Bestrahlung, einen Ausscheidungsgipfel der HPA im Urin beobachteten.

Will man die HPA-Änderung nach Bestrahlung als Folge eines Stresszustandes sehen, d.h. als Folge einer gesteigerten Nebennierenaktivität, so muß man untersuchen, ob die hierbei vermehrt sezernierten Substanzen, wie z.B. Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Adrenalin und im weiteren Sinne auch Histamin, die HPA im Urin verändern können. Bezüglich der Glucocorticoide ist festzustellen, daß zumindest die anfängliche Senkung der HPA nach Bestrahlung nicht allein von einer vermehrten Glucocorticoidausschüttung herbeigeführt werden kann. Zwar bewirken nach Meinung mancher Autoren Glucocorticoidgaben bei einer Bestrahlung mit supraletalen Dosen im Tierversuch eine Verlängerung der Überlebenszeit (17, 18, 23, 28, 57, 102), doch können sie allein, ohne Bestrahlung verabfolgt, die HPA im Urin gesunder Erwachsener, Erwachsener mit Kollagenosen und ausgewachsener Ratten nicht im Sinne einer HPA-Senkung oder HPA-Erhöhung beeinflussen (41, 100). Nur bei Kindern und jungen Ratten hemmen Glucocorticoide das Körperwachstum, was sich in einer Senkung der HPA im Urin dokumentiert (41, 43, 44, 83). Dennoch ist es vorstellbar, daß Nebenwirkungen der Glucocorticoide die HPA nach Bestrahlung verändern können: PIHL zeigte, daß Glucocorticoide (hier: Prednisolon) auf Mäusefibroblasten wachstumshemmend wirkten. Zudem reduzierten sie die Glucoseaufnahme und die Glucosenutzung in den Geweben (70). Vergleicht man dies mit den Ergebnissen von KEISER und SJOERDSMA, die eine normale Kollagensynthese u.a. von intakten Fibroblasten - die bei unseren Versuchen auch durch die Bestrahlung direkt geschädigt sein können (96) - und von einer ausreichenden Glucosekonzentration abhängig machen (40), so erscheint es unter Umständen möglich, daß die gesteigerte Glucocorticoidsekretion nach Bestrahlung zur HPA-Senkung bei unseren Versuchen beigetragen hat.

Auch die alleinige Gabe eines Mineralocorticoids (hier: Desoxycorticosteron) vermochte bei unseren Tierversuchen die HPA im Urin unserer Versuchstiere nicht im gleichen Maße zu vermindern wie die Einwirkung ionisierender Strahlen. Zwar war die HPA im Rattenurin nach einmaliger Desoxycorticosterongabe am 2. und 3. Tag nach der Injektion vermindert (Abb. 12), als wir jedoch fünfmal Desoxycorticosteron injizierten, trat eine Verminderung der HP-Konzentration im Urin unserer Versuchstiere erst nach der fünften Injektion auf. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß wir Desoxycorticosteron in ölgiger Lösung als Depotpräparat i.m. verabreichten. Somit ist der Abfall der HP-Werte nach Bestrahlung nicht mit Sicherheit auch auf eine vermehrte

Sekretion von Mineralocorticoiden im Rahmen einer gesteigerten Nebennierenaktivität nach Bestrahlung zurückzuführen (Abb. 13).

Es bleibt die Rolle des Adrenalins, das unmittelbar nach einer Strahleneinwirkung vermehrt ausgeschüttet wird (94), bezüglich seiner Wirkung auf die HPA im Urin zu untersuchen. Auch Adrenalin kann nicht allein für die HPA-Senkung nach Bestrahlung verantwortlich gemacht werden, wie es der eigene Versuch zeigte. Zwar war die HPA im Rattenurin am Tage nach der Adrenalingabe geringfügig vermindert, doch kehrte sie schnell zum Normalwert zurück und war mit dem HPA-Abfall nach Bestrahlung nicht gleichzusetzen (Abb. 11 und 14). Ergänzend ist hierzu zu bemerken, daß dies nur die von uns verwendete Dosierung betrifft - wie bei allen unseren Substanzgaben.

Eine ähnlich geringe Rolle wie das Adrenalin scheint das durch die Bestrahlung freigesetzte Histamin bei der Beeinflussung der Urin-HPA zu spielen. Histamin wird am 1. und 7. Tag p.r. vermehrt ausgeschüttet (94). Zwar wirken sich beide Substanzen, Adrenalin und Histamin, günstig auf die Überwindung der Begleiterscheinungen einer Bestrahlung aus (23,94), doch auch Histamingaben in der von uns gewählten Dosierung hatten keinen großen Einfluß auf die HPA unserer Versuchstiere, wie wir bei einem unserer Versuche feststellten (Abb. 10 und Abb. 14). Es zeigte sich nach Histamingaben nur eine geringe Verminderung der HPA-Werte am ersten Tag nach der Injektion, und die HPA dieser Tiere erreichte bald wieder ihren Normalwert.

Zusammenfassend gelangen wir zu der Annahme, daß der Abfall der HPA im Urin von Mensch und Ratte nach Bestrahlung wahrscheinlich nicht allein auf eine vermehrte Ausschüttung von Deoxycorticosteron, Adrenalin und Histamin zurückzuführen ist. In weiteren Versuchen müßte geklärt werden, ob nicht bei einer gleichzeitigen Einwirkung dieser Substanzen, was den physiologischen Vorgängen im Organismus näher käme, nicht doch eine Summation der geringen Einzelwirkungen auf die HPA im Urin festzustellen ist.

Anzunehmen ist, daß die Veränderung der HPA nach Bestrahlung auf mehrere Faktoren zurückzuführen ist. Es ist hierbei u.a. an Störungen der Kollagensynthese selbst zu denken:

1. Die Synthese des Kollagens kann durch eine allgemeine Proteinsyntheseverminderung herabgesetzt sein. Versuche mit Mäusen haben gezeigt, daß eine zu geringe Proteinzufuhr mit der Nahrung eine Abnahme des gesamten Körperkollagens dieser Tiere bewirkt (29). Bezieht man dies auf unsere Versuche, so ist unter Umständen an eine verminderte Proteinaufnahme infolge des geschädigten Darmepithels nach Ganzkörperbestrahlungen im Tierversuch und nach Teilkörperbestrahlungen z.B. unserer Patientinnen mit Collum-Carcinom zu denken.
2. Möglich ist auch, daß die Bestrahlung (insbesondere GKB) die Kollagensynthese stört, indem sie die Fibro-, Chondro- oder Osteoblasten schädigt. VÁRTÉRÉSZ hat die Schädigung dieser Zellen durch Bestrahlung festgestellt (96). Intakte Zellen dieser Art und eine allgemein intakte Proteinsynthese sind die Voraussetzung für eine normale Kollagensynthese (40).
3. Hydroxyprolin stammt nicht aus dem Nahrungshydroxyprolin, sondern aus Prolin-"pools" des Körpers. Es muß daher, vor seinem Einbau in das Kollagen, in der Peptidform hydroxyliert werden. Dies stellt eine aktive Leistung der Zelle dar (7,32,65,66,82,91). Die Hydroxylierung von Prolin geschieht nach der ribosomalen Phase der Proteinsynthese. Das Mikrosom stellt eine Kollagenvorstufe zur Verfügung, d.h. ein Makromolekül, das Prolin enthält. Es wird vermutet, daß die Aminosäurenfolge Glycin - Prolin - Prolin in Gegenwart von Sauerstoff, einer spezifischen Hydroxylase, Ascorbinsäure und anderen Cofaktoren, z.B. Fe^{2+} , bei einem bestimmten pH-Wert zur Aminosäurenfolge Glycin - Prolin-Hydroxyprolin wird (9,32,66,95). Bei diesem Schritt der Kollagensynthese sind wiederum folgende Möglichkeiten einer Störung durch Bestrahlung denkbar:
 - a) Geht man von der Wasseraktivierungstheorie von WEISS (96) aus, wobei durch ionisierende Strahlen das Wasser in chemisch sehr aktive Radikale zerlegt wird, die dann mit gelösten Molekülen neue Verbindungen eingehen, so wäre hierdurch z.B. eine Inaktivierung des Enzymmoleküls selbst möglich (68). Dies beträfe bei unseren Versuchen die oben genannte Hydroxylase. Eine Beeinträchtigung des Enzymmoleküls kann nach PAULY (68) auf folgende Weise geschehen: Das Enzymmolekül ist unverändert,

nur die Enzymmenge, die durch natürlich vorkommende Inaktivierung und Denaturierung – auch ein Enzym ist ein Protein – verlorengeht, wird infolge einer Hemmung des Synthesemechanismus durch Bestrahlung nicht wieder "aufgefüllt". Übertragen auf die eigenen Versuche bietet diese Theorie eine Erklärung für beide beobachtete Phänomene: Die HPA-Senkung und die darauf folgende "überschießende" HPA-Erhöhung nach Bestrahlung. Falls durch die Strahleneinwirkung ein Hemmungsmechanismus entsteht, der die Regeneration dieser Hydroxylase unterdrückt, muß, da Prolin nicht hydroxyliert wird, die Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin gesenkt sein. Nach dem Abbau dieser Hemmung würde dann eine schnelle Regeneration der Enzymmenge erfolgen, die gleichsam als "Nachholeffekt" eine übersteigerte Kollagensynthese und damit eine Vermehrung der löslichen Kollagenfraktionen bewirkt, was im Urin zu einer rasch aufsteigenden Erhöhung führen könnte.

- b) Eine andere Möglichkeit der Enzymhemmung besteht nach PAULY in einer Veränderung des "Enzymmilieus": Als indirekte Strahlenwirkung kann z.B. der pH-Wert, der für eine optimale Enzymaktivität Voraussetzung ist, verändert werden. Auch diese Möglichkeit läßt sich auf die eigenen Beobachtungen übertragen. Denkbar ist, daß die Enzymaktivität gebremst wird und nach Wiederherstellung normaler Verhältnisse, d.h., jener H^+ -Ionenkonzentration, die das pH-Optimum für unsere Hydroxylase darstellt, ein Anstieg der Hydroxylierung und damit ein Anstieg der Urin-HPA ausgelöst wird, wie wir ihn bei unseren Ergebnissen beobachteten.
- c) Ferner können nach PAULY Inhibitoren eines Fermentes gebildet oder zerstört werden. Damit wird die Aufmerksamkeit auf die Cofaktoren gelenkt, die für diesen Hydroxylierungsmechanismus notwendig sind. Diese Cofaktoren sind u.a. Ascorbinsäure, Sauerstoff und ein Metall, meist Fe^{2+} . Bezüglich der Ascorbinsäure haben in vitro-Versuche gezeigt, daß bei der Hydroxylierung von Prolin Ascorbinsäure und Fe^{2+} gegenseitig austauschbar sind, wenn man die Konzentration der einzelnen Konzentration erhöht (32). Ob im Organismus die Möglichkeit besteht, eine durch Bestrahlung herbeigeführte Veränderung eines dieser beiden Cofaktoren durch eine Konzen-

trationserhöhung des anderen auszugleichen, um die Hydroxylierung ungestört ablaufen zu lassen, ist bisher nicht untersucht worden. NORDWIG (66) schließt die Möglichkeit eines Austausches aus. Angenommen, die indirekte Strahlenwirkung würde auch die Ascorbinsäure verändern, so zeigen Experimente von CAYGILL (9), daß bei einem Fehlen von Ascorbinsäure atypische Kollagenfraktionen entstehen, zumal eine weitere Aufgabe der Ascorbinsäure (außer ihrer Rolle als Wasserstoffdonator) darin besteht, zu verhindern, daß sich bereits intrazellulär Tropokollagen zu Fibrillen zusammenlagert (dies geschieht z.B. beim Skorbut durch Vitamin-C-Mangel). Daß atypische Kollagene eine Veränderung der HPA hervorrufen würden, ist anzunehmen.

Auch eine Strahlenwirkung auf den Cofaktor Fe^{2+} würde eine Beeinträchtigung der Hydroxylierung zur Folge haben.

CHVAPIL zeigte, daß dieses intrazelluläre Stadium der Kollagensynthese im Vergleich zu anderen Proteinsynthesen eine viel empfindlichere Reaktion ist, die von verschiedenen Agentien, selbst wenn diese in niedrigster Konzentration und nur kurze Zeit einwirken, ge- bzw. verhindert wird. Insbesondere Substanzen, die mit dem o.a. Fe^{2+} reagieren, sollen zu einer Hemmung der Hydroxylierung führen (9).

Wenn Bestrahlungen Vorgänge dieser Art hervorrufen, würde das zu einer erheblichen Störung der Kollagensynthese und somit auch mit größter Wahrscheinlichkeit zu einer Änderung der HPA im Urin führen.

Gegenteiliges - daß ionisierende Strahlen auch eine Hydroxylierung des Prolins bewirken können - hat HURYCH, allerdings bisher nur in vitro, experimentell bewiesen (32). Es gelang ihm, Prolin in wässriger Lösung durch Bestrahlung mit der Kobaltbombe zu hydroxylieren. Die Menge des gebildeten Hydroxyprolins war dabei proportional der Bestrahlungsdosis, d.h., abhängig von der Menge der durch Radiolyse des Wassers gebildeten freien Radikale. Allerdings können diese in vitro-Vorgänge wohl kaum die Ursache für die von uns gefundene Minderung der HPA nach Bestrahlung sein. Wenn durch die Einwirkung ionisierender Strahlen auch im Organismus Prolin vermehrt hydroxyliert würde, dann wäre eher ein

Anstieg der HP-Werte im Urin kurz nach Bestrahlung zu beobachten und nicht, wie bei unseren Versuchen, eine HPA-Senkung.

Sucht man nun Ursachen für den Anstieg der HPA-Werte im Urin von Mensch und Ratte, der sich bei unseren HP-Bestimmungen nach einer gewissen Latenz zeigt (nach ungefähr 7-10 Tagen), stößt man in der bisher veröffentlichten Literatur ebenfalls auf mehrere Möglichkeiten, ihn zu erklären:

- a) Ionisierende Strahlen könnten z.B. zu einer Störung der extrazellulären Kollagenreifung führen; die extrazelluläre Bildung von Kollagenfibrillen ist eng an die Synthese und die Struktur der sauren Mucopolysaccharide gebunden. Der normalen Kollagensynthese geht immer eine verstärkte Synthese von sauren Mucopolysacchariden voraus (7). Bei einer Änderung ihrer Bildung, etwa im Sinne einer Verminderung oder Vermehrung würde dies in Anbetracht ihrer kurzen Halbwertszeit (7) sehr bald zu einer Störung der Kollagenbildung und damit zu einer Änderung der HPA im Urin führen. GLAUBITT hat festgestellt, daß am 7. Tag nach GKB die Konzentration der sauren Mucopolysaccharide in manchen Organen, z.B. in der Niere und im Knochensystem von bestrahlten Ratten, ganz erheblich ansteigt (25). Denkt man daran, welche Rolle die sauren Mucopolysaccharide bei der Kollagensynthese spielen und daß nach Meinung einiger Autoren (11,49,55,58,59,64,72,84) die HPA im Urin hauptsächlich Vorgänge im Knochenkollagen widerspiegelt, so ist es möglich, daß ein Anstieg der HPA im Urin auf eine Erhöhung der Konzentration der sauren Mucopolysaccharide im Knochen zurückzuführen ist. Allerdings beziehen sich die Aussagen von GLAUBITT auf Ratten. Auffällig ist, daß wir um den 7. Tag einen Anstieg der HP-Werte im Urin von Mensch und Ratte verzeichnen. Unter der Voraussetzung, daß die Ergebnisse von GLAUBITT auch auf den menschlichen Organismus übertragen werden können, ist nicht auszuschließen, daß bei diesen beiden Beobachtungen Zusammenhänge bestehen.
- b) Es sei noch vermerkt, daß, in der Literatur Aktivitätssteigerungen des kollagenabbauenden Fermentes Kathepsin nach Bestrahlung und in tumor-

tragenden Geweben berichtet werden (27,80). Inwieweit Kathepsin bei einer Erhöhung der HPA im Urin nach Bestrahlung und bei Tumorpatienten und Tumorratten eine Rolle spielte, kann hier nicht beurteilt werden.

- ad 3) Zu unserer Beobachtung, daß Desoxycorticosteron, wenn man es Ratten vor einer GKB verabreicht, die HPA dieser Tiere am folgenden Tag stärker senken kann als die alleinige GKB mit gleicher Dosis es vermag, ist folgendes zu bemerken:

Versuche mit adrenaletomierten Ratten haben gezeigt, daß eine alleinige Substitution der Mineralocorticoide, indem Aldosteron oder DOCA (Desoxycorticosteronacetat) gegeben wurden, die Überlebenszeit dieser Tiere nach supraletalen Dosen nicht verlängerten im Vergleich zu jenen Tieren ohne Nebennieren (102). Andere Autoren beobachteten eine Schutzwirkung von DOCA, wenn es vor der Bestrahlung verabreicht wurde (19,20,21,57,93). Falls DOCA p.r. gegeben wird, hat es nur bei einer Bestrahlung bis LD₅₀ einen günstigen Effekt. Die Autoren begründen diese Beobachtungen damit, daß DOCA die Regeneration des Knochenmarks fördere und die Erschöpfung der sudanophilen Substanz der Nebennierenrinde beschränke (28,35,97). Die eigenen Versuche haben gezeigt, daß die alleinige Gabe von DOCA keine signifikante Änderung der Urin-HPA bei der Ratte bewirken kann (Abb. 12 und 13). Falls es jedoch vor der Bestrahlung gegeben wird, verstärkt es die Wirkung der Bestrahlung auf die HPA im Urin, d.h., die HP-Werte sinken stärker ab als nach alleiniger Bestrahlung (Abb. 15). Worauf dieser Effekt zurückzuführen ist - ob auf die durch Mineralocorticoide verstärkte Natrium- und Wasserretention und ob diese Tatsache Strahlenwirkungen auf das Kollagen verstärkt - kann noch nicht entschieden werden.

4. Bei unseren Bestimmungen der HP-Werte im Urin der Ratten während eines Tumorwachstums (T₅₈, Myelosarkom), die wir 15 Tage lang nach Transplantation durchführten, zeigte sich keine Änderung der HP-Konzentrationen im Urin verglichen mit dem Mittelwert der HPA gesunder Tiere. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von LADNER und DIETHELM,

die 1969 eine deutliche Anhebung der HP-Werte über den normalen Mittelwert bei Ratten mit dem gleichen Tumor feststellten (53). Berücksichtigt man die Ergebnisse von SCHAUB (80), der berichtet, daß in den Geweben tumortragender Ratten eine Aktivitätssteigerung des kollagenabbauenden Kathepsins stattfindet, so wäre eine Erhöhung der HP-Konzentration im Urin zu erwarten gewesen. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß wir nur 15 Tage nach Transplantation dieses Tumors die HP-Werte im Urin bestimmten. Es ist möglich, daß sich zu einem späteren Zeitpunkt des Tumorwachstums die Ergebnisse von LADNER und DIETHELM bei unserem Experiment ebenfalls gezeigt hätten.

Da wir bei unseren Tumorpacienten die HP-Bestimmungen im Urin nur während ihrer Bestrahlungstherapie durchführten, kann nichts darüber ausgesagt werden, wie die Tumoren unserer Pacienten die HPA im Urin ohne Bestrahlung zu beeinflussen vermögen. Zudem untersuchten wir Pacienten verschiedener Altersgruppen, so daß sich in einzelnen Fällen große Unterschiede in den Gesamtniveaus der HP-Einzelwerte zeigten, die sicher mit der großen Altersdifferenz der Pacienten zu erklären sind.

5. Es hat sich gezeigt, daß ein Zytostatikum, wie Endoxan^R, das wir ein- und mehrmalig an Ratten i.p. verabreichten, den Kollagenstoffwechsel der Ratte so beeinflusst, daß die HPA im Urin deutlich gesenkt wird. Dies zeigt sich besonders bei fünfmaliger Gabe an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Abb. 7 und 8). RINGLEB zeigte 1968, daß Endoxan^R ganz allgemein zu einer Wachstumshemmung infantiler Mäuse führt (78). Sowohl Endoxangaben als auch Bestrahlung sind als Noxen zu werten, die beide im Sinne einer Verhinderung der Zellteilung wirken (81). GRUNICKE und Mitarbeiter zeigten, daß Endoxan eine Hemmung der Glykolyse in Tumorzellen herbeiführt, in dem es die Konzentration eines wasserstoffübertragenden Coenzym, nämlich NAD (Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid), senkt (26). Daß eine Substanz, die so intensiv in die Regeneration der Zellen und ihren Stoffwechsel eingreift, auch den Kollagenstoffwechsel im Sinne einer Senkung der HPA im Urin beeinflusst, war zu erwarten und ist durch eigene Versuche bestätigt worden.

6. Unsere Verlaufskontrollen der HP-Werte im Urin gesunder Erwachsener im Alter von 23 bis 44 Jahren bei normaler Kost und bei gelatinefreier Ernährung ergaben, daß bei der HP-Bestimmung über längere Zeit hin auf die Einhaltung einer gelatinefreien Diät verzichtet werden kann. Der Mittelwert aller Einzelausscheidungswerte bei Normalkost beträgt für männliche und weibliche Normalpersonen $37,6 \text{ mg HP/24 Std} \pm 12,6$ und bei Diät $35,2 \text{ mg HP/24 Std.} \pm 9,2$. Der Mittelwert bei Normalkost liegt zwar höher und hat auch eine größere Schwankungsbreite als der Wert bei Diät, die Differenz ist jedoch gering. Die folgende Tabelle Nr. 4 vergleicht unser Ergebnis mit den HP-Mittelwerten anderer Autoren. Es ist darauf hinzuweisen, daß die Differenz der Werte wahrscheinlich auf die Anwendung verschiedener Bestimmungsmethoden zurückzuführen ist.

Die Autoren bestimmten die HPA-Mittelwerte ihrer Normalpersonen, indem sie sie nur jeweils einen 24-Std.-Urin sammeln ließen. Die gelatinefreie bzw. gelatinearme Diät begann 1-3 Tage vor dem Sammeln des Urins. Bei manchen Autoren finden sich keine Angaben über eine Diät. Bei unserer Bestimmung des HP-Wertes begann bei der einen Gruppe von Normalpersonen die völlig gelatinefreie Diät 3 Tage vor dem ersten Urinsammeln und wurde während der ganzen Woche der täglichen HP-Bestimmung beibehalten. Unsere Ergebnisse zeigen, daß das Hydroxyprolin der Nahrung (Kollagen, Gelatine) die HPA im Urin nicht in dem Maße beeinflußt, daß die Einhaltung einer gelatinefreien Diät notwendig ist. Sie widersprechen den Ergebnissen anderer Autoren, die die Diät für unumgänglich halten (12,34,58,64,101). Um zu zeigen, daß Gelatine in der Nahrung die HPA im Urin nicht sonderlich beeinflussen kann, seien Ergebnisse von ZIFF und KIBRICK kurz beschrieben: Sie stellten fest, daß Beifügungen von definierten Mengen gebundenen Hydroxyprolins (hier: Gelatine) zu einer Diät mit bekanntem Hydroxyprolingehalt die Ausscheidung des Hydroxyprolin im Urin zwar erhöhen, jedoch betrug der Anstieg der HPA nach Gelatinegaben nur 2,5% der Hydroxyprolinmenge, die die zugefügte Gelatine insgesamt enthielt. Daraus folgt, daß das in Peptidform aufgenommene Hydroxyprolin nur in geringen Mengen im Urin erscheint. Gaben definierter Mengen ungebundenen (freien) Hydroxyprolins ließen die HPA im Urin nicht ansteigen, da freies Hydroxyprolin gleich zur Energiege-

winnung metabolisiert wird. Selbst Fleischaufnahmen bewirkten keinen signifikanten Anstieg der HPA-Werte über die normale Schwankungsbreite bei strenger Diät (100).

Autor	Jahr	Diät	Methode	Wert	Lit. Verz.
Ziff	1956	gelat.arm	-	21,8	100
Jasin	1962	1 Tg.v.Samml.	Prock.-Judenfr.	32,9	34
Leroy/Klein	1962	Diät	-	27,6	59
Kivirikko	1964	Diät	-	29,1 $\pm$ 6,6	42
Crabbé	1965	gelat.arm	-	24,1 $\pm$ 6,4	10
Keiser	1965	Diät	-	26,3	82
Korting/Holzmann	1965	3 Tg. vor Sammlung	Stegemann	14,9-33	49
Bonadonna	1966	Diät	-	24,8	5
Dubovsky	1966	Diät	-	22,8 $\pm$ 4,3	15
Horwith	1966	Diät	-	37	31
Mühlbach	1966	gelat.arm	Prock/Udenfr.	20-40	64
Dupont	1967	keine Angabe	Serafini/Cessi	19,43-23,9 20,48-23,6	16
Leroy	1967	1 Tg.gelat.arm Diät	- -	43,3 30,9	58
Raab	1967	3 Tg.v.Samml.	Stegemann	36 $\pm$ 11	75
Brocard	1968	-	Silliat	30	6
Ditzel	1968	gelat.arm 1 Tg.v.Samml.	Prock./Udenfr.	24,1 $\pm$ 9,5	14
Kibrick	1968	Diät	-	40	41
Laitinen	1968	-	-	13-28 (18-21 J.) 8,5-23,5 (22-55 Jahre)	55
Pereyra	1968	gelat.arm	-	35,3 $\pm$ 12,5	69
Saleh	1968	Diät	Koevoet	14,5-54 29,6 $\pm$ 8,5	79
eigener Wert	1971	Diät ohne Diät	Stegemann Stegemann	35,2 $\pm$ 9,2 37,6 $\pm$ 12,6	

Tab. Nr. 4: HPA-Mittelwerte gesunder Erwachsener bei verschiedenen Autoren

Auch Versuche von PROCKOP brachten das Ergebnis, daß die HPA im Urin durch eine Verminderung der Zufuhr kollagenhaltiger Nahrungsbestandteile nicht zu verringern ist (60). Diese Aussagen werden durch unsere Ergebnisse bestätigt.

7. Zu den HP-Werten einiger unserer Patienten ist hinzuzufügen: Bei den Ausscheidungskurven der beiden Patienten mit Lymphogranulomatose (Patient Nr. 1, Abb. 19 und 20; Patient Nr. 2, Abb. 21) fallen die Schwankungen der HPA-Werte und ihre Höhe auf. Ausgehend von der Meinung DIETHELMS und WANKES (13), die bei 40-78% der Fälle eine autopsisch gesicherte Beteiligung des Knochensystems bei Lymphogranulomatose beschreiben, auch wenn nur in 15% dieser Fälle ein derartiger Befund röntgenologisch festgestellt worden war, konnte man auch bei diesen beiden Patienten Vorgänge im Knochen annehmen, die sich nicht nur mit Lokalbefunden der Krankheit oder mit der Bestrahlungswirkung allein erklären lassen.

Einen ähnlichen Verdacht, der sich auf weiter reichende Vorgänge im Knochensystem richtet, erwecken die HP-Ausscheidungsspitzen im Kurvenverlauf unseres Hypernephrom-Patienten Nr. 9 (Abb. 28). Bekannt ist, daß ein Hypernephrom in die Lunge und in das Knochensystem metastasiert. Dazu ist zu bemerken, daß Tumoren in der Lunge nicht zu einem derartig hohen Anstieg der HPA im Urin (über 110 mg HP/24 Std.) führen, wie HP-Bestimmungen von BROCARD und Mitarbeiter bei Patienten mit Bronchial-Carcinom gezeigt haben (6). Hingegen kamen DITZEL und Mitarbeiter aufgrund eigener Beobachtungen zu dem Schluß, daß Werte über 100 mg HP im 24 Std.-Urin mit ziemlicher Sicherheit neoplastische Vorgänge im Knochen vermuten lassen, auch wenn diese röntgenologisch noch nicht feststellbar sind (14). Aufgrund seiner außerordentlich hohen Ausscheidungswerte von HP im Urin scheint die Vermutung nahe zu liegen, daß dies für den Patienten Nr. 9 zutrifft. Auch die hohen Ausscheidungswerte Nr. 5, Abb. 24, Collum-Ca. III, die weit oberhalb des normalen Schwankungsbereiches zu finden sind, läßt an zusätzliche Vorgänge im Knochenkollagen denken, zumal die Patientin über Schmerzen im Bereich beider Darmbeine klagte.

Ein allgemein gesenkter Kurvenverlauf der HPA-Werte im Urin fällt beim Patienten Nr. 8 (Abb. 27), Nachbestrahlung nach Operation eines Hypophysenadenoms auf.

Dieser ist wohl kaum nur mit einer Bestrahlungswirkung zu begründen. Die Nachbestrahlung setzte bei diesem 36jährigen Patienten 6 Wochen nach der operativen Entfernung eines Hypophysenadenoms ein. Erstmalig wurde hier für einen Patienten mit dieser Diagnose die HPA während der Bestrahlungstherapie laufend kontrolliert. Er erhielt eine Substitutionstherapie mit Testoviron, einem Testosteronpräparat und mit Novothyral. Obwohl Testosteron anabol wirkt und auch, wie Versuche zeigten, bei Knochenmetastasen die erhöhte HPA senkte (39), und obwohl in unserem Fall versucht wurde, den Mangel an thyreotropem Hormon durch Novothyral auszugleichen, so deuten doch die allgemein gesenkten HPA-Werte dieses Patienten darauf hin, daß das hier einen Zustand des Kollagenstoffwechsels sichtbar macht, wie er bei generellem STH-Mangel und bei Hypothyreose bereits an anderer Stelle beschrieben wurde (siehe Einleitung dieser Arbeit).

Die niedrigen Kurvenverläufe der Patientin Nr. 6 (Abb. 25), Collum-Ca. III, einer 78jährigen, und des Patienten Nr. 7 (Abb. 26), Blasenpapillome mit maligner Entartung, eines 73jährigen, scheinen trotz der Annahme einer Senkung der HPA infolge Bestrahlung doch darüber hinaus die Ergebnisse anderer Autoren zu bestätigen, die berichten, daß die HPA im Alter allgemein gesenkt ist (12,34, 38,64,79,101). SALEH und COENEGRACHT (79) zeigten bei Versuchen, wobei von je zehn gesunden Personen jeder Lebensdekade die HPA eines 24 Std.-Urins bestimmt wurde, daß bei den 20-70jährigen die Ausscheidungswerte der einzelnen Dekaden innerhalb eines Schwankungsbereiches liegen, der für jede dieser Lebensdekaden derselbe ist. Die Mittelwerte der weniger als 18 Jahre zählenden und der mehr als 70 Jahre zählenden Personen lagen außerhalb dieser Schwankungsbreite. Ein deutlicher Gipfel der HPA war während des ersten Lebensjahres und während der Pubertät, also ausgesprochenen Wachstumsphasen, zu verzeichnen, wohingegen die HPA jenseits des 70. Lebensjahres abnahm. (12,34,38,64,79,101). Zwischen dem 70. und dem 90. Lebensjahr findet ein signifikanter Abfall der HPA im Urin statt, da die metabolische Aktivität des Knochens und des Bindegewebes vermindert ist (79).

Aufgrund dieser Ausführungen wäre auch bei unserem Patienten Nr. 3, Ösophagus-Ca. (Abb. 22), im Alter von 83 Jahren - eine durch das Alter bedingte allgemeine

Minderung der HP-Werte zu erwarten gewesen. Nun zeigt jedoch der Kurvenverlauf an einigen Tagen hohe Hydroxyprolinwerte im Urin. Diese Erscheinung ist vermutlich wieder mit eventuell metastatischen Vorgängen im Knochen-system zu erklären, obwohl der Patient keinen Hinweis für Lungen- oder Leber metastasen bot.

Abschließend ist zu sagen, daß diese Arbeit ein Beitrag zur Erforschung der bio-chemischen Strahlenwirkungen im Organismus sein soll, wobei sich gezeigt hat, daß noch Unklarheiten über Vorgänge im Kollagenstoffwechsel bestehen. Um noch weiter in diese Zusammenhänge einzudringen, sind zukünftig zahlreiche Versuche notwendig. So ist z.B. an eine vergleichende Messung der Prolin-Hydroxylase-Aktivität, und zwar eines Enzyms, das aus dem Knochen oder dem Bindegewebe stammen muß, vor, während und nach unterschiedlichen Bestrahlungsbedingungen zu denken.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Aminosäure Hydroxyprolin ist charakteristisch für die Struktur des Kollagens, aus dem die kollagenen Fasern der verschiedenen Bindegewebstypen im Organismus gebildet werden. Sie ist in keinem anderen Körperprotein zu finden (außer unbedeutenden Mengen im Elastin). Versuche anderer Autoren zeigten, daß das Hydroxyprolin, das in der Nahrung (z.B. in Fisch, Fleisch, Gelatine) aufgenommen wird, größtenteils der Energiegewinnung dient, nur ein geringer Teil gelangt zur glomerulären Filtration und damit in den Harn. Auch wird das Nahrungshydroxyprolin nicht für den Aufbau des Kollagens verwendet - das Hydroxyprolin des Kollagens stammt aus hydroxyliertem Prolin-vorkommen im Organismus. Diese Tatsachen lassen es zu, mit Hilfe der Hydroxyprolinausscheidung im Urin Rückschlüsse auf den Kollagenstoffwechsel und damit unter Umständen auf Vorgänge im Bindegewebe zu ziehen, das nicht nur Füll- und Stützgewebe ist, sondern auch, wie man erst in neuerer Zeit in zunehmendem Maße erkennt, bei zahlreichen physiologischen und pathologischen Veränderungen beteiligt ist. In der Literatur ist bisher bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen eine veränderte Konzentration von Hydroxyprolin berichtet worden. Erhöhte Hydroxyprolinwerte im 24-Stunden-Urin zeigten sich z.B. bei gewissen hormonellen Überfunktionszuständen (Akromegalie, Hyperthyreosen, Hyperparathyreoidismus u.a.), bei zahlreichen entzündlichen wie auch neoplastischen Veränderungen des Knochens, beim Multiplen Myelom, bei manchen Malabsorptionszuständen sowie auch bei allgemeinen Heilungsprozessen (z.B. große Hautwunden, Knochenbrüche, nach operativen Eingriffen). Über eine erniedrigte Hydroxyprolinausscheidung im Urin berichteten verschiedene Autoren bei Erkrankungen, die unter anderem auch zu einer Minderung der Kollagenstoffwechselaktivität führen können (z.B. Hypophysärer Zwergwuchs, Hypothyreosen, Myxödem, Kretinismus bei Kindern). Bei Kollagenosen, bei Hautaffektionen, sowie bei Muskelerkrankungen wurde keine veränderte Urinkonzentration von Hydroxyprolin beschrieben. Da der Einfluß ionisierender Strahlen auf die Hydroxyprolinausscheidung im Urin des Menschen nicht geklärt war - die Aussagen in der Literatur bezogen sich bisher nur auf eintägige Konzentrationsbestimmungen von Hydroxyprolin im Urin von gesunden Personen, die bei Reaktorunfällen meist ganzkörperbestrahlt wurden und waren widersprüchlicher Natur - sollte es, besonders im Hinblick auf die Strahlentherapie von Carcinomen, unter anderem eine Aufgabe

dieser Arbeit sein, die Wirkung einer Bestrahlungstherapie von Patienten mit unterschiedlichen Tumoren auf die Hydroxyprolinausscheidung im Urin zu überprüfen.

Es wurden daher anhand von Verlaufskurven Konzentrationsänderungen der Hydroxyprolinausscheidungen im Urin bei Mensch und Ratte nach Einwirkung ionisierender Strahlen (Ganzkörperbestrahlungen bei Ratten, Teilkörperbestrahlungen beim Tumorkranken und bei Tumorratten) und nach Gaben verschiedener Substanzen erfaßt. Dabei erfolgte die Bestimmung des Gesamthydroxyprolins im Urin nach einer modifizierten STEGEMANN-Methode.

An Ratten nahmen wir sowohl mit hohen Einzeldosen als auch mit entsprechend fraktionierten kleinen Strahlendosen Ganzkörperbestrahlungen vor. Teilkörperbestrahlungen von Tumorratten (Transplantationstumor T₅₈, Myelosarkom) erfolgten ebenfalls mit hohen Einzeldosen als auch mit kleineren fraktionierten Strahlendosen über mehrere Tage, wobei wir die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Teilkörperbestrahlungen variierten.

Bei neun Patienten mit verschiedenen Tumorformen (Ösophaguscarcinom, Collumcarcinom, Lymphogranulomatose, Hypernephrom, Hypophysenadenom nach Operation, Blasenpapillome mit maligner Entartung) wurde die Hydroxyprolinausscheidung im Urin während der Bestrahlungstherapie (tägliche fraktionierte Röntgen- oder Telekobalt-lokalbestrahlung) im 24-Stunden-Urin bestimmt.

Es konnte in den Ergebnissen, die als Verlaufskurven dargestellt sind, gezeigt werden, daß bei Mensch und Ratte besonders nach den Tagen mit Einwirkung ionisierender Strahlen die Hydroxyprolinwerte im 24-Stunden-Urin vermindert waren. Diese Beobachtung zeigte sich sowohl nach Ganz- und Teilkörperbestrahlungen von Ratten als auch nach Teilkörperbestrahlungen von Tumorkranken.

Auffällig ist darüber hinaus, daß zu vergleichbaren Zeitpunkten um den 7. und 10. Tag nach der ersten Einwirkung fraktionierter Strahlendosen die Verlaufskurven der Hydroxyprolinwerte im Urin von Mensch und Ratte einen Hydroxyprolinausscheidungsgipfel aufweisen.

Bei Ratten wurden während des Wachstums eines Transplantationstumors die Konzentrationen der täglichen Hydroxyprolinausscheidungen im Urin über die Dauer von 15 Tagen nach der Transplantation bestimmt. Verglichen mit den täglichen Hydroxyprolinwerten gesunder entsprechender Normaltiere waren die Hydroxyprolinausscheidungswerte im Urin dieser Tiere nicht auffällig verändert.

Nach Verabreichung einzelner zum Teil körpereigener Substanzen an Ratten (wobei Histamin und Adrenalin intraperitoneal injiziert, Desoxycorticosteron ein- und mehrtägig hintereinander intramuskulär gegeben wurde) stellten wir fest, daß diese Substanzen in der gewählten Dosierung die Hydroxyprolinwerte im 24-Stunden-Urin nach den Substanzgaben nicht in demselben Maße zu mindern vermögen, wie z.B. ionisierende Strahlen dies bewirken. Die Wirkung einer ionisierenden Bestrahlung auf die Hydroxyprolinausscheidung im Urin war daher mit der Wirkungsweise dieser Substanzen auf diesem Stoffwechselfeld nicht vergleichbar.

Injizierte man Desoxycorticosteron intramuskulär vor einer Ganzkörperbestrahlung an Ratten, sanken die Hydroxyprolinwerte im 24-Stunden-Urin dieser Tiere am Tage nach der Substanzgabe und Ganzkörperbestrahlung stärker ab als nach Einwirkung einer Ganzkörperbestrahlung mit gleicher Strahlendosis ohne vorherige Desoxycorticosterongabe.

Nach einmaliger oder mehrtägiger intraperitonealer Injektion von Cyclophosphamid (Endoxan^R) zeigte es sich, daß dieses Zytostatikum in der gewählten Dosierung sowohl nach einmaliger als auch nach Gabe an fünf aufeinanderfolgenden Tagen die Hydroxyprolinausscheidung im Urin von Ratten ganz erheblich zu senken vermag.

Aus dem 24-Stunden-Urin gesunder Erwachsener bestimmten wir die Hydroxyprolinausscheidung. Es handelte sich um fünf Normalpersonen im Alter von 23 bis 44 Jahren, bei denen über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Normalkost und über 6 Tage hin bei gelatinefreier Diät, die drei Tage vor der ersten Hydroxyprolinbestimmung begann, die Urinkonzentration von Hydroxyprolin täglich kontrolliert wurde. Dies diente zur Klärung der Frage, inwieweit das Nahrungshydroxyprolin die Hydroxyprolinausscheidung im Urin beeinflußt. Dabei erwies sich, daß nach unserer Bestimmungsmethode die Mittelwerte der Hydroxyprolineinzelausscheidungswerte während der Normalkost nur unwesentlich höher lagen als diejenigen während der Diät. Daher erscheint es zu-

lässig, Verlaufskontrollen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin von Tumorpatienten auch bei normaler Kost vornehmen zu können.

Die Verlaufskurven der Hydroxyprolinausscheidungswerte von neun Tumorpatienten zeigten – wie bei Ratten – die bereits beschriebenen strahleninduzierten Konzentrationsminderungen und nachfolgenden Erhöhungen nach Beginn der fraktionierten Bestrahlung.

Einige Einzelbeobachtungen: Erniedrigte Hydroxyprolinausscheidungswerte im 24-Stunden-Urin bei den über 70 Jahre alten Tumorpatienten lassen die Annahme zu, daß diese herabgesetzten Hydroxyprolinkonzentrationen altersbedingt sind, zumal in diesem Alter der Kollagenstoffwechsel vermindert ist. Einzelne Tumorkranke wiesen trotz ihres hohen Alters auffallend hohe Hydroxyprolinwerte im 24-Stunden-Urin auf. Diese Beobachtung läßt vermuten, daß möglicherweise destruierende Knochenprozesse vorlagen, die zum Zeitpunkt der Bestrahlungsserie noch nicht mit anderen klinisch-chemischen oder radiologischen Methoden erfassbar waren.

Eine deutliche Verminderung der Hydroxyprolinwerte im 24-Stunden-Urin eines 36jährigen Patienten mit einem operativ entfernten Hypophysenadenom läßt daran denken, daß in dem Beobachtungszeitraum von 44 Tagen dieses Ergebnis als Folge der operativen Tumorentfernung und des dadurch verursachten Mangels einzelner Hormone anzusehen ist.

Zur Erklärung der "biphasischen" Reaktion der Hydroxyprolinausscheidung im 24-Stunden-Urin von Tumorpatienten und von ganzbestrahlten Ratten sowie von teilkörperbestrahlten Tumorratten auf ionisierende Bestrahlung (auffallende Minderung der Urinkonzentrationen von Hydroxyprolin nach der ersten Strahlenapplikation und "überschießender" Anstieg der Werte um den 7. bis 10. Tag) wurde in der Diskussion unserer Ergebnisse unter anderem auch untersucht, ob diese Vorgänge mit der von anderen Autoren beschriebenen Nebennierenaktivitätssteigerung nach Bestrahlung in Zusammenhang zu bringen sind. Ferner zeigten wir Möglichkeiten auf, in welcher Weise ionisierende Strahlung auf den Kollagenstoffwechsel wirken kann, um mittelbar Änderungen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin hervorzurufen.

Mit dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, die bisher widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur über die strahleninduzierten Änderungen der Hydroxyprolinausscheidung im Urin nach Reaktorunfällen und im Tierversuch (Ratte: Ganzkörperbestrahlung) näher zu untersuchen. Ferner berechtigte die 1970 von LADNER und DIETHELM veröffentlichte Beobachtung, daß auch nach Teilkörperbestrahlung von Ratten mit und ohne Transplantationstumor die Hydroxyprolinausscheidung im 24-Stunden-Urin vermindert war, den Einsatz dieser Bestimmungsmethode im Verlauf von Bestrahlungsserien bei Tumorpatienten. Dabei zeigte sich, daß die Hydroxyprolinausscheidungswerte als weiterer biochemischer Parameter neben Metaboliten des Tryptophan- und Cystinstoffwechsels strahleninduzierten Änderungen unterworfen sind.

Der Einsatz einzelner chemischer Stoffe im Tierversuch zeigte jedoch, wie bereits zu vermuten war, daß es sich dabei nicht um eine spezifische Eigenschaft ionisierender Strahlen handelte. Zur weiteren Abklärung der Wirkungsweise ionisierender Strahlen oder anderer Noxen auf diesem speziellen Stoffwechselfeld werden weitere Untersuchungen z.B. auch mit anderen klinisch-chemischen, histochemischen, elektronenoptischen und radiologischen Bestimmungsmethoden erforderlich sein.

VII. Literaturverzeichnis

1. Abdul Hameed, J.M.; Haley, J.: "Plasma and adrenal gland corticosterone levels after x-ray exposure in rats" Radiat. Res. 23 (1964) 620 -630
2. Aer, J.; Halme, J.; Kivirikko, K.; Laitinen, O.: "Action of growth hormone on the metabolism of collagen in the rat" Biochem. Pharmacol. 17 (1968) 1173 - 1180
3. Binhammer, R.T.; Crocker, J.R.: "Effect of x-irradiation on the pituitary-adrenal axis of the rat" Radiat. Res. 18 (1963) 429
4. Birkner, R.; Suchovsky, G.; Trautmann, J.: "Nebennierenaktivität bei verschiedenen Ganzkörper-Bestrahlungsdosen bei Ratten" Strahlenther. 94 (1954) 507
5. Bonadonna, G.; Merlino, M.J.; Myers, L.; Sonenberg, M.: "Urinary hydroxyproline and calcium metabolism in patients with cancer" New Engl. J. Med. 275,6 (1966) 298 - 304
6. Brocard, H.; Akoun, G.; Bruhat, M.; Bayard, D.: "L'Élimination Urinaire De La 5-Hydroxyproline Dans Le Cancer Du Poumon" Sem. Hop. 44 (Paris) 20. Juli 1968, 2157 - 2159
7. Buddecke, E.: "Biochemie des Bindegewebes" Angew. Chemie 18 (1960) 663 - 677
8. Caygill, J.C.: "Prevention of tropocollagen aggregation by L-ascorbic-acid" Biochem. Biophys. Acta 181 (1969) 334 - 336
9. Chvapil, M.; Hurych, J.; Ehrlichova, E.; Tichý, M.: "Mechanism of the action of chelating agents on proline-hydroxylation and its incorporation into collagenous and non collagenous proteins" Europ. J. Biochem. 2 (1967) 229 - 235

10. Crabbé, P.; Isselbacher, K.J.: "Urinary hydroxyproline excretion in malabsorption states"
Gastroenterology 48 (1965) 307 - 311
11. Czitober, H.; Raab, W.: "Die Hydroxyprolinausscheidung im Harn bei generalisierten Knochenerkrankungen"
Wien. Zschr. Inn. Med. 10 (1967) 401 - 408
12. Danelatsos, A.; Calliopi, Th.; Constantas, N.C.; Agathopoulos, A.S.; Matsaniotis, N.S.: "Urinary free proline and collagen metabolites in newborns, healthy children and collagen diseases"
Clin. Chim. Acta 23 (1969) 153 - 164
13. Diethelm, L.; Wanke, R.: "Tumoren des Stützgewebes" in "Diagnostik d. Geschwulstkrankheiten"
Thieme, Stuttgart (1962) 810 - 856
14. Dietzel, J.; Jordal, R.; Riskoer, N.: "Total urinary hydroxyproline excretion before and after hypophysectomy patients with bone metastases from breast carcinoma"
Acta Endocrin. 59 (1958) 353 - 361
15. Dubovsky, J.; Pacovsky, V.; Silinkova-Malkova, E.: "Die Ausscheidung der Hydroxyprolin- und Prolinpeptide bei Osteomalazie und Osteoporose"
Zschr. Inn. Med. 21 (1966) 231 - 234
16. Dupont, A.: "On the determination of hydroxyproline in urine"
Clin. Chim. Acta 18 (1967) 59 - 63
17. Edelmann, A.: "Survival of adrenalectomized rats with and without replacement-therapy following x-irradiation"
Amer. J. Physiol. 167 (1951) 345 - 348
18. Edelmann, A.: "Adrenal shielding and survival of rats after x-irradiation"
Amer. J. Physiol. 165 (1951) 57 - 60
19. Ellinger, F.: "Influence of pharmacological agents on effects of irradiation"
Radiology 50 (1948) 234 - 344

20. Ellinger, F.: "Protective action
desoxicorticosteroneacetate against
x-ray-induced liver changes"
Science 104 (1946) 502 - 503
21. Ellinger, F.: "The use of adrenal cortical hormone in
radiation sickness"
Radiology 51 (1949) 394 - 400
22. Flemming, K.: "Neue Befunde über die Nebennieren-
rinden-Aktivität bei ganzkörperbe-
strahlten Ratten"
Strahlenther. 137 (1969) 82 - 88
23. Fochem, K.; Michalica, W.;
Picha, E.: "Über tages-und jahreszeitliche
Schwankungen der Strahlenwirkung bei
Versuchstieren und Möglichkeiten einer
pharmakologischen Beeinflussung"
Strahlenther. 135 (1968) 223 - 226
24. Gerber, G.; Kurohara, S.;
Altmann, K.J.; Hempelmann, L.H.: "Urinary excretion of several metabolites
in persons accidentally exposed to
ionizing radiation"
Radiat. Res. 15 (1961) 314 - 318
25. Glaubitt, D.: "Der Stoffwechsel saurer
Mucopolysaccharide bei Ratten nach
einer Röntgenganzkörperbestrahlung"
Strahlenther. 138 (1969) 105 - 115
26. Grunicke, H.; Liersch, M.;
Holzer, A.; Arnold, H.: "Untersuchungen zum Wirkungsmechanis-
mus von Endoxan"
Biochem. Pharmacol. 14 (1965) 1485 - 1490
27. Hagen, U.: in "Ergebnisse der medizinischen Strahlen-
forschung"
Bd. 1, Thieme, Stuttgart (1964) 487 - 522
28. Halpern, B.N. Cuendet, A.;
May, J.P.: "Action comparée de la cortisone, de la
désoxycorticostérone et de la prométhazine
sur la resistance des animaux surrénalectomisés
aux rayons x "
Schweiz. Med. Wschr. 82 (1952) 1020 -1023

29. Harkness, M.L.R.; Harkness, R.D.; James, D.W.:
"The effect of a protein - free diet on the collagen content of mice"
J. Physiol. 144 (1958) 307
30. Hempelmann, L.H.; Lisco, H.; Hoffmann, J.G.:
"The acute radiation syndrome = A study of nine cases and a review of the problem"
Ann. intern. Med. 36 (1952) 279 - 510
31. Horwith, M.; Buchanan, J.R.; Gudmundson, S.T.; Mactalenc, A.:
"Primary hyperthyreoidism evaluation of diagnostic aids, calcium infusions, phosphorus deprivation and hydroxyprolin-uria"
J. clin. Endocr. 26 (1966) 885
32. Hurych, J.:
"Hydroxylation of proline in vitro I"
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 348 (1967) 426 - 432
33. Jackson, S.H.; Elliott, T.G.:
"The origin of the urinary peptide hydroxyproline in burns"
Clin. Chim. Acta 23 (1969) 97 - 103
34. Jasin, H.E.; Fink, C.W.; Wise, W.; Ziff, M.:
"Relationship between urinary hydroxyproline and growth"
J. Clin. Invest. 41 (1962) 1928 - 1935
35. Jonek, J.; Stoklosa, E.; Konecki, J.:
"Das Verhalten der sauren Phosphatase, der unspezifischen Esterasen, der E-600-resistenten Esterase und der Lipide in den Nebennieren von Meerschweinchen nach Ganzkörper-sowie lokaler Röntgenbestrahlung"
Strahlenther. 123 (1964) 226 - 236
36. Kaiser, E.; Stockinger, L.:
"Morphologie und Biochemie des Bindegewebes"
Munch. Med. Wschr. Heft 10 (5. März 1971) 321 - 333
37. Karlsson, P.:
"Kurzes Lehrbuch der Biochemie"
Thieme, Stuttgart (1966) 43
38. Katz, E.J.; Hasterlik, R.J.:
"Amine aciduria following total body irradiation in the human"
J. nat. Cancer Inst. 15 (1955) 1085 - 1107

39. Katz, F.; Kappas, A.: "Der Einfluß von Östradiol und Östriol auf die Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin der Menschen"
J. Lab. Clin. Med. 71 (1968) 65 - 74
40. Keiser, H.R.; Sjoerdsma, A.: "Direct measurement of the rate of collagen synthesis in skin"
Clin. Chim. Acta 23 (1969) 341 - 346
41. Kibrick, A.C.; Power, H.L.; Sevendal, E.; Milhorat, A.T.: "Prednisone effect on urinary excretion of hydroxyproline in patients with muscular dystrophy"
J. clin. Endocrin. 28 (1968) 1113 - 1119
42. Kivirikko, K. J.: "Hydroxyproline in the serum and urine of patients with hyperthyroidism"
J. clin. Endocrin. (Springfield) 24 (1964) 222 - 223
43. Kivirikko, K. J.; Laitinen, O.: "Effect of cortisone on the hydroxyproline in serum and urine of young rats"
Acta physiol. scand. 64 (1965) 356
44. Kivirikko, K. J.; Laitinen, O.; Aer, J.; Halme, J.: "Studies with 14 C-proline on the action of cortisone on the metabolism of collagen in the rat"
Biochem. Pharmacol. 14 (1965) 1445 - 1451
45. Klein, L.; Davis, J. H.: "Correlation of urinary hydroxyproline to severity of burn"
Surg. Forum 15 (1964) 465
46. Klein, L.; Curtiss, P. H.; Davis, J. H.: "Collagen breakdown in thermal burns"
Surg. Forum 13 (1962) 459
47. Kopecky, A.: "Influence of growth hormone on hydroxyprolinuria in patients with pituitary dwarfism"
Endokrinologie 57 (1971) 194 - 200
48. Korting, G. W.; Holzmann, H.: "Die Skleodermie und ihr nahestehende Probleme"
Thieme, Stuttgart, (1967)

49. Korting, G.W.; Holzmann, H.: "Zur Hydroxyprolinausscheidung im Harn von Hautkranken"
Klin. Wschr. 43 (1965) 361 - 364
50. Kovács, L.: "Über die von ionisierender Strahlung in supraletaler Dosierung verursachten morphologischen und funktionellen Veränderungen an der Nebennierenrinde"
Strahlenther. 129 (1966) 238 - 252
51. Kowalewski, K.; Yong, S.: "Bone und urinary hydroxyproline in normal and hypothyroid rats with long bone fracture"
Acta Endocrin. 56 (1967) 547 - 553
52. Krokowski, E.: "Extraregionale Strahlenwirkungen"
Strahlenther. 135 (1968) 193 - 201
53. Ladner, H.A.; Diethelm L.: "Beeinflussung der Hydroxyprolinausscheidung im Rattenurin durch fraktionierte Teil- und Ganzkörperbestrahlungen"
Biochem. nachweisbare Strahlenwirkungen, Thieme, Stuttgart (1970) 83 - 87
54. Ladner, H.A.; Diethelm L.; Deyhle, P.: "Untersuchungen über die Auswirkungen wiederholter Ganzkörperbestrahlungen bei Ratten"
in: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 8, Rombach, Freiburg (1968) 193 - 201
55. Laitinen, O.; Nikkilä, E.A.; Kivirikko, K.J.: "Hydroxyprolin in Serum und Urin, Normalwerte und klinische Aussagekraft"
Acta med. scand. 179 (1966) 275
56. Laitinen, O.; Uitto, J.; Ijvanainen, M.; Hannuksela, M.; Kivirikko, K.J.: "Collagen metabolism of the skin in Marfan's syndrome"
Clin. Chim. Acta (1968) 321 - 326
57. Langendorff, H.; Koch, R.; Sauer, H.: "Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz"
I. Mitteilung: "Der Einfluß des Desoxycorticosterons und von Nebennierenextrakten auf den Ablauf der tödlichen Röntgenbestrahlung"
Strahlenther. 93 (1954) 37 - 44

58. Leroy, E.C.: "The technique and significance of hydroxyproline measurement in man" *Advances Clin. Chem.* 10 (1967) 213 - 253
59. Leroy, E.C.; Klein; Albertsen, K.; Curtiss, P.H.: "Urinary hydroxyproline in hyperparathyroidism. A study of three cases with and without bone lesions" *Metabolism* 11 (1962) 1023 - 1027
60. Lindstedt, S.; Prockop, D.J.: "Isotopic studies on urinary hydroxyproline as evidence for rapidly catabolized forms of collagen in the young rat" *J. Biol. Chem.* 236 (1961) 1399
61. Lorenz, W.: "Das akute Strahlensyndrom" in Rajewsky, B.: "Wissenschaftliche Grundlagen des Strahlenschutzes" Braun, Karlsruhe (1957) 42
62. Meyer, K.: "The mucopolysaccharides of bone" Little, Brown & Co, Boston, Mass. (1956)
63. Migeon, L.: "Tagesrhythmus der Nebennierenaktivität" *J. clin. Endocrin.* 16 (1956) 622
64. Mühlbach, R.; Hirthe, D.; Lindenhayn, K.: "Zur Ausscheidung des gebundenen Hydroxyprolins als Ausdruck von Veränderungen der organischen Knorpel- und Knochenmatrix" *Zschr. ärztl. Fortbildung Jena* 60 (1966) 597 - 602
65. Neuberger, A.; Perrone, J.C.; Slack, H.G.B.: "The relative metabolic inertia of tendon collagen in the rat" *Biochem. J.* 49 (1951) 199
66. Nordwig, A.; Koblre, V.; Pfab, F.A.: "Investigations on collagen proline hydroxylation in a cell-free system" *Biochim. Biophys. Acta* 147 (1967) 487 - 496
67. Pappas, A.M. et alii: "Relationship between maturity, growth and urinary hydroxyproline" *Clin. Orthop.* 74 (Jan. 1971) 241 - 248

68. Pauly, H.: "Pathologische Physiologie der Strahlenkrankheit" in Rajewsky: "Wissenschaftl. Grundlagen des Strahlenschutzes" Braun, Karlsruhe (1957)
69. Pereyra, B.: "Urinary excretion of hydroxyproline and proline during surgical stress" Amer. J. Surg. 115 (1968) 777 - 781
70. Pihl, A.; Eker, P.: "Effect of glucocorticoid steroids on cells in tissue culture" Biochem. Pharmacol. 14 (1965) 1065 - 1072
71. Propp, M.V.: "Effect of ACTH and cortisone on the course and outcome of radiation sickness in white rats of various ages" Med. Radiol. 4 (1959) 61 - 64
72. Raab, W.: "Hydroxyproline elimination in primary hyperparathyroidism Comparative clinical, morphological and biochemical studies" Wien. Klin. Wschr. 83 (8. Jan. 1971) 11 - 16
73. Raab, W.: "Experimentelle Untersuchungen zur Hydroxyprolin-Ausscheidung nach Verbrennungen" Arch. Klin. Dermat. 226 (1966) 178 - 181
74. Raab, W.; Czitober, H.: "Hydroxyprolinausscheidung im Harn bei Osteodystrophia deformans Paget" Wien. Klin. Wschr. 79 (1967) 91 - 93
75. Raab, W.; Schwägerl, W.: "Die Hydroxyprolinausscheidung im Harn bei destruierenden Knochenprozessen" Wien. Klin. Wschr. 79 (1967) 32 - 35
76. Rajewsky, B.: "Strahlendosis und Strahlenwirkung" Thieme, Stuttgart (1956)
77. Rajewsky, B.; Gerber, G.; Perchwitz, K.H.; Winkler, C.: "Die wissenschaftlichen Grundlagen des Strahlenschutzes" Braun, Karlsruhe (1957)
78. Ringleb, D.: "Beobachtungen über die Wachstums- hemmung des Schwanzes infantiler Mäuse durch Röntgenbestrahlung, Endoxangabe und Kombination beider" Strahlenther. 135 (1968) 681 - 687

79. Saleh, A.E.C.; Coenegracht, J.M.:
"The influence of age and weight on the urinary excretion of hydroxyproline and calcium"
Clin. Chim. Acta 21 (1968) 445 - 452
80. Schaub, M.C.:
"Eigenschaften und intrazelluläre Verteilung eines kollagenabbauenden Kathepsins"
Helv. Physiol. Acta 22 (1964) 271 - 284
81. Schuster, R.:
"Cyclophosphamid und ionisierende Strahlen"
Strahlenther. 135 (1968) 48 - 58
82. Sjoerdsma, A.; Udenfriend, S.; Keiser, H.; Leroy, E.C.:
"Hydroxyproline and collagen metabolism"
Ann. Intern. Med. 63 (1965) 672 - 674
83. Smith, M.; Ansell, B.M.; Bywaters, E.G.L.:
"Urinary hydroxyproline excretion in patients with uvenile rheumatic arthritis, with and without corticosteroid therapy"
J. pediatrics 73 (1968) 875 - 881
84. Smith, R.:
"Total urinary hydroxyproline in primary hyperparathyroidism. An assessment of its clinical significance"
Clin. Chim. Acta 18 (1967) 47 - 50
85. Smith, R.:
"Dissociation between changes in urinary total hydroxyproline and plasma alkaline phosphatase after removal of parathyroid tumor"
Clin. Chim. Acta 23 (1969) 421 - 426
86. Smith, R.; Dehan, M.; Reynolds, E.O.R.:
"Changes in urinary hydroxyproline in premature infants"
Clin. Chim. Acta 21 (1968) 491 - 495
87. Smith, W.W.; Smith, F.; Thompson, E.C.:
"Failure of cortisone or ACTH to reduce mortality in irradiated mice"
Prof. Soc. exp. Biol. & Med. (N.Y.) 73 (1950) 529 - 531
88. Steffen, C.:
"Consideration of pathogenesis of rheumatoid arthritis as collagen autoimmunity"
Z. Immunitätsforsch. Allerg. Klin. Immunol. 139 (April 1970) 219 - 227

89. Stegemann, H.; Stalder, K.H.: "Determination of hydroxyproline"
Clin. Chim. Acta 18 (1967) 267 - 273
90. Stein, H.D.,; Keiser, K.R.; Sjoerdsma, A.: "Proline-hydroxylase activity in human blood"
Lancet. (17. Jan. 1970) 106 - 109
91. Stetten, M.R. : "Some aspects of the metabolism of hydroxyproline, studied with the aid of isotopic nitrogen"
J. Biol. Chem. 181 (1949) 31
92. Streffer, C.: "Biochemische Untersuchungen nach Strahlenunfällen"
in: "Ärztliche Maßnahmen bei außergewöhnlicher Strahlenbelastung"
Thieme, Stuttgart (1967) 127 - 134
93. Suchowsky, G.: "Untersuchung der Schutzwirkung von Desoxycorticosteron-Önanthat an Nebennierenrinden röntgenganzbestrahlter Albinoratten"
Strahlenther. 99 (1956) 577 - 583
94. Supek, Z.; Deanović, Z.: "Freisetzung biogener Amine und Ausscheidung ihrer Metabolite in strahlenbiologischem Experiment und radiologischer Klinik"
in: "Biochem. nachweisbare Strahlenwirkungen und deren Beziehung zur Strahlentherapie"
Thieme, Stuttgart, (1969) 97 - 109
95. Urivetzky, M.; Lendvai, S.; Wiener, S.; Mellmann, E.: "Studies on the incorporation of glutamyl-residues into collagen"
Biochim. Biophys. Acta 181 (1969) 208 - 218
96. Várterész, V.: "Strahlenbiologie"
Akadémiai Kiadó, Budapest (1969) 138
97. Weichert, U.: "Die Behandlung des sogenannten "Strahlenkaters" mit Desoxycorticosteron"
Strahlenther. 71 (1942) 127 - 139

98. Wentworth, J.H.; Billows, J.A.: "Synergistic action of cortisone and total-body irradiation in mice"
Radiology 59 (1952) 559 - 569
99. Winkler, C.; Schorn, H.: "Untersuchungen über Produktion und Stoffwechsel der Corticoide nach letaler Ganzkörperbestrahlung von Meerschweinchen"
Strahlenther. 127 (1965) 121 - 129
100. Ziff, M.A.; Kibrick, A.; Dresner, E.; Gribetz, H.J.: "Excretion of hydroxyproline in patients with rheumatic and non-rheumatic diseases"
J. Clin. Invest. 35 (1956) 579
101. Zorab, P.A.: "Normal creatinine and hydroxyproline excretion in young persons"
Lancet, (29. Nov. 1969) 1164 - 1165
102. Zsebök, Z.B.; Baumgartner, E.; Jánossy, G.: "Wirkung der Corticoide auf das Überleben der mit supraletalen Dosen bestrahlten Tiere"
Strahlenther. 135 (1968) 623 - 627

Anhang

Tabellen

der

HP - Mittelwerte bei unseren verschiedenen Versuchsanordnungen

Versuch 1, Abb. 1: GKB 280 R (40 Ratten)

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
0	0,8		
1	0,43	8	0,95
2	0,88	9	0,6
3	0,6	10	0,72
4	0,7	11	0,86
5	1,1	12	0,71
6	1,1	13	0,7
7	1,2		

Versuch 2, Abb. 2: GKB 12 x 15 R (20 Ratten)

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
0	0,3		
1	0,36	14	0,53
2	0,46	15	0,71
3	0,48	16	0,89
4	0,34	17	0,93
5	0,2	18	0,83
6	0,23	19	0,91
7	1,23	20	0,7
8	1,4	21	0,9
9	0,6	22	1,0
10	0,67	23	1,2
11	0,57	24	
12	0,45		
13	0,6		

Versuch 3, Abb. 3: GKB 12 x 25 R (24 Ratten)

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
0	1,1		
1	1,23	9	1,45
2	1,2	10	1,2
3	1,33	11	1,28
4	0,98	12	1,4
5	0,91	13	1,1
6	1,23	14	1,3
7	1,4	15	1,3
8	1,2	16	1,5

Versuch 4, Abb. 5: Tumorwachstum HP - Werte 15 Tage nach Transpl.

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
1	0,53	8	0,52
2	0,9	9	0,72
3	0,65	10	1,2
4	0,8	11	0,6
5	0,71	12	0,5
6	0,7	13	0,63
7	0,62	14	0,85
		15	0,97

Versuch 5, Abb. 6:TKB 1 x 1000 R

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
0	0,95		
1	0,86	7	1,03
2	0,84	8	1,11
3	0,82	9	1,04
4	1,13	10	1,08
5	1,02	11	0,99
6	1,17	12	1,0

Versuch 6, Abb. 6: TKB 4 x 250 R täglich, 24 Tiere

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
0	0,97		
1	0,93	6	0,7
2	0,71	7	0,73
3	1,02	8	0,97
4	0,81	9	0,97
5	0,97	10	0,83

Versuch 7, Abb. 6: TKB 4 x 250 R in viertägigem Abstand

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
0	1,1		
1	1,01	10	1,18
2	1,06	11	0,95
3	1,05	12	0,99
4	1,08	13	0,88
5	0,89	14	1,09
6	1,06	15	0,97
7	1,3	16	1,21
8	1,37	17	1,25
9	1,04	18	1,15

Versuch 8, Abb. 7: 1 x Endoxan (12 Ratten)

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
0	0,92		
1	0,35	6	0,85
2	0,6	7	0,73
3	0,77	8	0,52
4	0,69	9	0,64
5	0,61	10	0,58

Versuch 9, Abb. 8: 5 x Endoxan (24 Ratten)

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
1	0,58	5	0,31
2	0,46	6	0,41
3	0,42	7	0,84
4	0,36		

Versuche Nr. 10, 11, 12, Abb. 10, 11, 12 und 14

Jeweils einmalige Substanzgabe von

Bestimmungstag	Histamin	Adrenalin	Desoxycorticoste-
Nr.	(24 Ratten)	(12 Ratten)	ron (12 Ratten)
	HP mg/24 Std.	HP mg/24 Std.	HP mg/24 Std.
1	0,7	0,6	1,1
2	0,83	0,8	1,03
3	0,85	0,76	0,58
4	0,75	0,76	0,6
5	1,3	0,94	0,77

Versuch Nr. 13, Abb. 13: 5 x Desoxycorticosteron (12 Ratten)

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
1	0,69	5	0,49
2	0,66	6	0,6
3	0,71	7	0,7
4	0,71		

Versuch Nr. 14, Abb. 15: Desoxycorticosteron und GKB 280 R (12 Ratten)

Bestimmungstag	HP mg/24 Std.	Bestimmungstag	HP mg/24 Std.
Nr.		Nr.	
1	0,7	(4	0,62)
2	0,26	5	0,65
3	0,6	6	0,54
4	0,62	7	

Versuch Nr. 15, Abb. 17: Hydroxyprolinausscheidung bei Normalpersonen
ohne Diät

Bestimmungstag	1. weibl.	2. weibl.	3. männl.	4. männl.	5. männl.
Nr.	25 J.	23 J.	23 J.	24 J.	44 J.
Hydroxyprolin in mg/24 Std.					
1	38,7	23,6	54,6	39,0	38,5
2	47,4	12,3	62,0	49,0	45,4
3	23,1	12,2	31,8	40,0	19,0
4	15,5	45,3	41,0	49,7	31,3
5	18,7	30,0	54,0	47,3	15,6
6	18,7	45,1	35,4	33,0	36,4
7	42,8	57,5	24,8	51,6	32,7
8	15,0	36,9	27,3	45,2	45,2
9	28,9	50,0	44,1	33,7	30,0
10	11,6	56,0	49,0	32,0	49,5
11	35,5	52,5	43,7	49,1	48,0
12	29,7	58,2	34,0	50,4	29,7
13	26,1	56,4	38,0	45,8	22,0
14	40,8	44,2	38,0	49,6	31,0

Versuch Nr. 15, Abb. 17: Hydroxyprolinausscheidung bei Normalpersonen
mit Diät

Bestimmungstag	1. weibl.	2. weibl.	3. weibl.	4. männl.	5. männl.
Nr.	25 J.	23 J.	30 J.	24 J.	44 J.
Hydroxyprolin in mg/24 Std.					
1	51,7	32,2	27,9	29,3	44,1
2	38,0	48,8	28,1	15,6	41,0
3	36,1	22,8	45,5	29,0	33,2
4	34,4	35,0	38,2	45,4	25,3
5	56,2	32,5	25,9	38,8	33,0
6	41,8	36,4	19,6	32,7	37,4

Tägliche Ausscheidungswerte von Hydroxyprolin mg/24 Std.
im Urin der Patienten Nr. 1 - 9

Best. tag	Patient									
	Nr.1 1.Se- rie	Nr.1 2.Se- rie	Nr.2	Nr.3	Nr.4	Nr.5	Nr.6	Nr.7	Nr.8	Nr.9
1	65,7	25,2	48,1	43,2	38,9	78,1	35,5	37,1	23,4	53,4
2	43,0	53,6	44,6	39,9	8,7	41,3	38,2		13,8	67,2
3	33,0	36,2				68,0	45,9		9,0	
4	24,6	52,8				25,2	24,8	20,1	16,9	
5	20,2	28,5	26,3	61,9	13,0	20,9	26,0	14,0	22,5	72,0
6	28,5	31,7	62,4	32,3	25,0	37,9	26,8	31,0		52,3
7	33,7	76,4	57,4	30,0	12,5	5,9	30,0	17,0		65,0
8			7,3	25,5	15,8			54,0	7,1	63,0
9	25,9	33,5	31,9	54,5	12,4	54,6			47,9	52,3
10	24,2	49,9				43,8			25,0	
11	53,0	46,2				18,0	30,4	47,1	11,3	
12	30,6		63,2	23,3	3,8	13,7	26,3	22,7		54,6
13	33,0		44,0	97,0	34,1	8,8	33,0	29,8		76,5
14	23,1		27,5	31,5	8,1		25,2		26,6	41,3
15			40,0	48,1	4,5	95,9	30,8	27,0	20,0	92,4
16	49,3		57,8	52,5	11,5	6,2			8,6	37,5
17	25,1							31,5	25,0	
18	40,2							25,0	18,0	
19	19,2		59,3	25,3	17,2			25,5		45,0
20	11,6		42,8	54,6	13,5			14,4		54,0
21	31,9		65,6	34,5	35,8			22,5	25,0	50,9
22			31,5	14,9	20,2			27,5	23,2	91,0
23	26,6		50,0	24,0	25,0				25,0	40,0
24	34,8								14,9	
25	25,5							23,0	13,7	
26	31,9		33,8	9,8	32,2			18,8		112,0
27	31,2		42,5	43,3	12,0			20,1		48,0
28	40,1		37,5	13,5	26,3			30,0	19,2	47,4
29			23,3	18,0	23,4			41,3	28,0	56,0
30	84,8			42,0					15,2	38,5
31	50,6								22,0	
32	36,3				18,8					
33	35,6		39,0	25,6	26,9				22,0	
34	44,8		57,8	24,5	11,0				18,8	
35	48,5		39,3	32,4	4,4				21,4	

[illegible]

Hiermit möchte ich meinen herzlichen Dank
aussprechen

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Adolf Ladner
für die Überlassung des Themas dieser Arbeit
und die stets freundliche Unterstützung und
Beratung,

Herrn Prof. Dr. med. Lothar Diehelm,
Direktor des Institutes für Klinische Strahlenkunde
der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz,
für die Bereitstellung der für diese Arbeit benötigten
Materialien,

Herrn Prof. Dr. med. Hans Holzmann und
Herrn Dipl. Chemiker Bernhard Morsches
für die Überlassung der modifizierten Bestim-
mungsmethode für Hydroxyprolin,

außerdem Frau Breinig und Frau Schwarz-
haupt sowie Herrn Goetsch und seinen
Mitarbeitern für die Hilfe bei der Herstellung
der photographischen Abbildungen.

Lebenslauf

Am 30. Mai 1946 wurde ich, Rita Kullick, als Tochter der Realschullehrerin Ruth Kullick in Neustrelitz in Mecklenburg geboren. 1952 wurde ich in die 1. Klasse der dortigen Volksschule eingeschult. 1954 mußten wir Mitteldeutschland verlassen und wohnen seitdem in Wiesbaden. Hier besuchte ich die Volksschule bis zum Ende der 4. Klasse und von 1956 bis 1965 die Elly-Heuss-Schule, ein Realgymnasium für Mädchen. An dieser Schule legte ich am 22. Februar 1965 die Reifeprüfung ab.

Vom Sommersemester 1965 bis zum Wintersemester 1971 war ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz in der Medizinischen Fakultät immatrikuliert.

Hier bestand ich am 29.7.1966 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 26.3.1968 die Ärztliche Vorprüfung und am 6.7.1971 die Ärztliche Prüfung.

Seit dem 1.11.1971 bin ich als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses in Langenberg im Bergischen Land beschäftigt.

